

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THÈSE

N° 1381, E

526

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Paul-Richard DUMÉRY

Né le 16 septembre 1918, à Sérans (Oise)
Externe en 1^{er} des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 1945

A PROPOS DE LA PATHOGENIE
ET DE LA THÉRAPEUTIQUE
DE L'ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL

RÔLE DU BULBE DUODÉNAL
DANS LA GENÈSE DE L'ULCÈRE

Président : LEMIERRE, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1945

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THÈSE

N° 1381, E

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul-Richard DUMÉRY

Né le 16 septembre 1918, à Sérans (Oise)
Externe en 1^{er} des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 1945

A PROPOS DE LA PATHOGÉNIE
ET DE LA THÉRAPEUTIQUE
DE L'ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL

RÔLE DU BULBE DUODÉNAL
DANS LA GENÈSE DE L'ULCÈRE

Président : LEMIERRE, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1945

DOYENS HONORAIRES

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy et Tiffeneau

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Cunéo, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon et Tiffeneau.

DOYEN..... BAUDOUIN

ASSESSEUR..... Léon BINET

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	{ BROCO. CADENAT. MONDOR. QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.....	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	{ ABRAMI. FIESSINGER. HARVIER. P.-VALLERY-RADOT.
Clinique médicale propédeutique	VILLARET.
Clinique de neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	{ LANTUÉJOUL. LÉVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la tuberculose	TROISIÈRE.
Clinique urologique	N.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Histologie	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine légale	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie expérimentale et comparée	BENARD (Henri).
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET.
Thérapeutique	AUBERTIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), GIROUD (Histologie), JAYLE M. (Chimie médicale), LAROCHE G. (Médecine générale), OLIVIER (Anatomie) VERNE (Histologie).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie.....	{ CORDIER.		{ GARCIN.
	{ N...		{ DE GENNES.
Anatomie pathologique	{ DELARUE.		{ HAGUENAU.
	{ M ^{lle} GAUTHIER-		{ LELONG.
	{ VILLARS.	Médecine générale.....	{ LENEGRE.
Bactériologie.....	BONNET.		{ MARCHAL.
Chimie médicale.....	N...		{ MOLLARET.
	AMELINE.		{ MOUQUIN.
	FEVRE.		{ SOULIÉ.
	FUNCK-BRENTANO.	Médecine légale.....	{ DESOILLE.
	MÉNÉGAUX.		{ DIGONNET.
Chirurgie générale..	PATEL.		{ LACOMME.
	SICARD.	Obstétrique	{ SUREAU.
	N...		{ N...
	N...	Ophtalmologie	{ RENARD.
	N...	Oto-rhino-laryngologie.	{ HALPHEN.
Histologie.....	BULLIARD.	Parasitologie.....	{ LAVIER.
Hydrologie.....	N...	Parasitologie coloniale..	{ N...
Hygiène.....	N...	Pathologie expériment.	{ LEMAIRE.
	BARIÉTY.	Pharmacologie.....	{ M ^{lle} J. LÉVY.
	BERNARD (Ét.)		{ N...
	BOULIN.	Physiologie	{ RICHET.
Médecine générale.....	BROUET.		{ N...
	CACHERA.	Physiologie médicale...	{ DESGREZ (H.).
	COSTE.	Thérapeutique	{ TURPIN.
	DELAY.	Urologie.....	{ COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS

RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (Chirurgie générale), HUGUENIN (Anatomie pathologique),
LE LORIER (Obstétrique), PIÉDELIEVRE (Médecine légale), VAUDESCAL (Obstétrique)

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale...	{ GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique médicale.....	{ ALAJOUANINE CHEVALLIER. LAROCHE Guy. MOREAU.
Clinique obstétricale...	ECALLE.	Clinique urologique....	FEY.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.		MM.
Puériculture.....	N...	Stomatologie.....	DECHAUNE.
Radiologie.....	LEDOUX-LEBARD		

	MM.
Secrétaire de la Faculté.....	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef.....	A. HAHN.
Bibliothécaires.....	M ^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

*Dont la prévenance attentive et tendre
m'a soutenu aux heures difficiles.*

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Je leur dois tout.

A MA SŒUR

A MES FRÈRES

*Qui ont suivi avec tant d'intérêt la réa-
lisation de cette thèse.*

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Professeur de Clinique des Maladies infectieuses
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard
Membre de l'Académie de Médecine

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. HILLEMAND

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

*Qui m'a inspiré cette thèse et m'a guidé
de ses précieux conseils. En témoignage de
ma respectueuse et profonde gratitude.*

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY (*in memoriam*)
MONSIEUR LE PROFESSEUR LARDENNOIS (*in memoriam*)
MONSIEUR LE PROFESSEUR CHABROL
MONSIEUR LE PROFESSEUR LENORMANT
MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉVY-VALENSI

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. MOLLARET
MONSIEUR LE DOCTEUR JULIEN MARIE
MONSIEUR LE DOCTEUR FLANDIN
MONSIEUR LE DOCTEUR P. HILLEMAND
MONSIEUR LE DOCTEUR M. P. WEIL
MONSIEUR LE PROFESSEUR MOCQUOT

A MES CONFÉRENCIERS

MESSIEURS LES DOCTEURS R. MANDE ET G. THOMERET

En amicale sympathie.

A PROPOS DE LA PATHOGÉNIE ET DE LA THÉRAPEUTIQUE DE L'ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL

RÔLE DU BULBE DUODÉNAL DANS LA GENÈSE DE L'ULCÈRE

L'ulcère gastro-duodénal a été l'objet de très nombreux travaux. Ils ont mis en évidence l'importance des caractères de cette véritable « maladie ».

A l'heure actuelle, nous ne savons encore rien de bien définitif sur sa pathogénie, diversement expliquée par les auteurs. Cependant, la thérapeutique de l'ulcère gastro-duodénal est basée sur toute une série d'hypothèses pathogéniques variées dont la plus importante est l'hypothèse acido-peptique, qui fait intervenir l'action de la région antro-pylorique sur la sécrétion des glandes acides du fond de l'estomac, et entraîne la gastrectomie. Mais la gastrectomie large, convenablement exécutée, n'empêche pas, chez de rares malades il est vrai, la persistance de la maladie ulcéreuse.

Nous avons eu l'occasion d'étudier deux cas d'ulcère jéjunal après gastrectomie large dans le service de gastro-entérologie de notre Maître le Dr HILLEMAND. Qu'il nous soit permis de remercier ici, respectueusement, le Dr HILLEMAND pour les conseils qu'il nous a prodigués dans l'élaboration de ce travail.

Chez ces deux malades, les réinterventions qu'il a fait pratiquer par le Dr BERGERET ont eu un caractère vraiment physiologique.

Ces réinterventions ont consisté :

- Chez le premier, dans l'ablation d'un moignon antro-pylorique et de la première partie du duodénum ;
- Chez le second, dans l'ablation isolée de la première partie du duodénum.

Chez ces malades en pleine poussée ulcéreuse et souffrant atrocement, ces opérations minimales et bénignes ont entraîné de manière immédiate la cessation brutale de la crise douloureuse et une transformation de l'état général de ces sujets. Ces résultats sont acquis depuis quinze mois pour le premier, et depuis 8 mois pour le second.

C'est à propos de ces deux observations et en suivant ces opérés que nous avons été conduits à chercher par quel mécanisme de tels résultats étaient obtenus. Nous avons relu de très nombreuses communications, les travaux pathogéniques qui ont tenté d'expliquer l'ulcère, les travaux expérimentaux qui ont essayé de le reproduire.

Connaissance prise de cette documentation, l'esprit reste déconcerté, car on peut reprocher aux auteurs d'avoir voulu expliquer « toute » la maladie ulcéreuse par une seule théorie. En effet, certaines d'entre elles n'expliquent de manière satisfaisante qu'un caractère particulier de l'ulcère gastro-duodéal.

Le rôle important que le duodénum semble jouer n'a été que très peu étudié.

Dans la première partie de ce travail, nous voudrions :

- Rappeler, tout d'abord, très brièvement, les différentes théories pathogéniques qui ont été proposées ;
- puis les principaux faits expérimentaux chez l'animal.
- Dans un troisième chapitre, mettre en évidence les points solidement établis par l'anatomie pathologique, la clinique et la chirurgie dans la maladie ulcéreuse humaine.

Au terme de cette mise au point, l'idée nous est alors venue de faire des recherches pour essayer d'éclaircir le rôle du duodénum dans l'ulcère gastro-duodéal comme il apparaît dans notre seconde observation.

La seconde partie est constituée par tous les documents que nous avons trouvés et réunis dans des chapitres successifs d'embryologie, d'anatomie, d'histologie, de physiologie. Dans celui-ci, une part spéciale sera attribuée aux éléments caractéristiques du duodénum : les glandes de Brunner.

Le cinquième chapitre est formé par les notions de physio-pathologie de ces glandes. Elles nous sont fournies par les recherches cliniques et expérimentales entreprises au sujet de l'occlusion intestinale haute et de la stase duodénale. Il en résulte que les glandes de Brunner ont une action semblable à celle de la région antro-pylorique sur la sécrétion chlorhydro-peptique de l'estomac, et qu'en outre, elles sécrètent une toxine.

D'autre part, des études biochimiques récentes nous révèlent la présence dans l'urine des sujets sains d'un facteur antitoxique absent de l'urine des ulcéreux et pouvant contribuer à la guérison des ulcères.

La troisième partie de ce travail sera d'abord consacrée aux rapports de la toxine brunnerienne avec l'ulcère gastro-duodéal.

Puis, nous essayerons de définir le rôle de cette toxine et montrer comment cette théorie toxique de l'ulcère peut s'associer avec les autres théories pathogéniques pour nous faire pénétrer plus avant dans le mécanisme intime de la maladie ulcéreuse.

Dans un dernier chapitre enfin, nous quitterons le domaine de la théorie pour rentrer dans celui de la pratique.

En nous appuyant sur nos observations et sur tous les faits cliniques et expérimentaux que nous avons rapportés, nous essaierons de tirer des déductions d'ordre thérapeutique.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

Rappel des théories pathogéniques

Les théories pathogéniques peuvent se diviser en quatre grands groupes :

- a) inflammatoires,
- b) nerveuses,
- c) acido-peptiques,
- d) métaboliques.

a) THÉORIES INFLAMMATOIRES

COHN, en 1860, fut le précurseur de la théorie inflammatoire qui fut reprise ultérieurement par de nombreux auteurs. Cette théorie est défendue en France par DUVAL, ROUX et MOUTIER. Ses défenseurs s'appuient sur les signes d'infection, sur la constatation macroscopique (par la gastroscopie) et microscopique de lésions de gastro-duodénite au moment de la poussée ulcéreuse. Et ils pensent que ces lésions sont primitives, préulcéreuses.

L'injection de certains streptocoques dentaires prélevés chez des sujets porteurs d'ulcère ou du contenu d'un estomac ulcéreux où l'on trouve des oïdomycètes, provoque des ulcères chez le lapin en expérience (ROSENOW, CHRISTOPHE).

Les auteurs américains insistent sur la « focal infection » et détruisent systématiquement les petits foyers d'infection chronique, dentaires, appendiculaires, vésiculaires, etc... (BRAILHNAIT).

En ce qui concerne l'ulcère peptique compliquant une gastro-entérostomie ou une gastrectomie, GUTMANN écrit : « Tout se passe comme si une poussée de gastro-jéjunite ayant éclaté, un point ulcéré au milieu de celle-ci avait servi d'origine à l'U. P. Il y a eu un véritable début

jéjunitique de l'U. P. ». « Mais rien ne permet de la considérer comme une cause unique ». (MORENO TINAJERO, thèse).

Cependant de très nombreux auteurs affirment que, dans un très grand nombre de cas, ils n'ont pas constaté des lésions de gastrite avant l'apparition de l'U. Certains concèdent que l'inflammation survient toujours après l'intervention. (SCHMILLER, SCHMIDLER).

Mais comment concevoir que les gastrites (phlegmoneuses, ulcéra-tives, etc...) et les exulcérations si fréquentes de l'estomac, comme l'a montré la gastroscopie, n'aboutissent pas à l'ulcère typique ?

b) THÉORIES NERVEUSES

SCHIFF (1845), CUSHING, ROKITANSKY et d'autres ont défendu l'opinion que l'ulcère relève :

de lésions de l'encéphale (ulcère dans certains cas de tumeur cérébrale ou après interventions sur le cerveau (DEMARTEL, GUILLAUME) (1) ;

de lésions médullaires (EWALD) ;

de lésions des nerfs du système neuro-végétatif.

SCHIASSI sectionne le X et le sympathique, mais la maladie continue à évoluer. Il est difficile sinon impossible d'obtenir une section complète de toutes les fibres nerveuses d'une manière définitive (BALFOUR),

de lésions de nécrose du pneumogastrique (LOEPER).

LERICHE traite l'ulcère comme une lésion tropho-nerveuse par splanchnicectomie, administration de novo, *per os* ou en infiltration (SERVELLE, PIERRE, thèse). Cette méthode, d'après ceux qui l'ont essayée, ne donne pas de résultats dignes de considération.

Ces auteurs s'appuient sur les résultats de l'expérimentation, sur les lésions nerveuses microscopiques et sur la rapidité d'apparition de la lésion.

Actuellement, les partisans de la théorie nerveuse font intervenir des troubles métaboliques surajoutés, troubles de la fonction glycogénique du foie (ASK-UPMARK 1942), hypoglycémie d'origine centrale BRUHL).

Tous les essais thérapeutiques tentés dans ce sens se sont révélés discordants ou minimes. Mais, par ailleurs, on sait le rôle indiscutable des facteurs psychiques (2) et leur retentissement vago-sympathique.

(1) CACHERA, RUBENS, DUVAL, SCHERRER, Compression de l'hypothalamus extériorisée par des gastroorragies pseudo-ulcéreuses et par une hypertension artérielle avec néphrite (Soc. Méd. des Hôpit., Séance du 9 juin 1944).

(2) A ce sujet, il est curieux de constater la fréquence des ulcères dans la dystonie neuro-circulatoire. HOCHREIN et SCHLEICHER constatent des lésions œsophagiennes,

DAVIES et WILSON insistent à juste titre sur ces faits constatés chez 84 % de leurs malades. La recrudescence des ulcères, comme chaque auteur a pu le remarquer, depuis le début de cette guerre, spécialement dans les premiers mois, et la fréquence des complications aiguës dans les jours qui ont suivi la mobilisation, le prouvant indiscutablement.

Les théories circulatoires ne peuvent être séparées des précédentes.

Angiospasmés locaux, hémorragies interstitielles, thromboses, cardiospasmés entraînant des lésions microscopiques des petits vaisseaux de la *muscularis mucosae*, etc..., sont invoqués.

BRENCKMANN impute à la vasodilatation, à la leucopédèse provoquées par des repas fictifs, la dévitalisation de la muqueuse qui peut ensuite subir l'attaque d'Cl.

A ces théories, on objecte que les troubles vasculaires de l'estomac, qui entraînent des hématomés d'origine variable et souvent indéterminée, ne sont pas suivis d'ulcère.

c) THÉORIE ACIDO-PEPTIQUE

La plus ancienne, a donné son nom à l'ulcère. La dyspepsie hyperchlorhydrique a fourni, lors du démembrement du syndrome dyspepsie, la presque totalité des ulcéreux.

L'action corrosive de l'acide chlorhydrique et de la pepsine sécrétés dans l'estomac par les glandes du fundus en quantité trop abondante a, de tout temps, attiré l'attention des cliniciens. Restait à comprendre le mécanisme d'hypersécrétion de ces glandes.

PAVLOV et ses collaborateurs mirent en évidence les trois phases psychique, gastrique, et intestinale de la sécrétion chlorhydro-peptique.

De nombreux auteurs montrent ensuite que la sécrétion des glandes du fundus est commandée par voie réflexe (ou par une hormone, EDKINS) à partir de la région pylorique où l'on trouve des cellules alcalines. Cette zone de réaction alcaline, sous l'influence de facteurs assez mal déterminés, provoque la sécrétion acide de la zone à réaction acide de l'estomac. Pour réduire le taux d'Cl, l'accord est fait : il faut sacrifier la zone alcaline (l'antre et le pylore en totalité, une partie de la petite courbure de l'estomac) dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal.

L'expérience ayant montré que ce procédé ne permet pas une réduction suffisante de l'acidité, il est plus simple de supprimer la majeure partie des glandes du fundus. C'est la résection pour réduction d'acidité (pour exclusion) de FINSTERER.

gastriques, duodénales dans 40 % des cas, par l'étude de l'estomac de 1100 malades angineux. JUNET, ROBERT montrent, par des statistiques et des observations, la relation qui existe entre l'ulcère gastro-duodéal et les syndromes coronariens qui ont en commun la dystonie neuro-végétative.

L'idéal thérapeutique de cette théorie acide consiste à réaliser l'anachlorhydrie par l'intervention qui emporte la zone sécrétoire et la zone réflexogène, c'est-à-dire la gastroduodénectomie large.

Les résultats de ces opérations sont très satisfaisants. Cependant on ne saurait considérer que ces « amputations » soient séduisantes, d'autant plus que l'ulcère peptique peut encore survenir, bien que très rarement, après l'opération.

S'opposant, mais venant compléter la théorie sécrétoire, nous devons faire une place à la *théorie mucoïde*.

Si l'hyperacidité est en jeu, on peut concevoir, à l'inverse que la protection de la muqueuse est défaillante, LERICHE en 1930, fait la lumière sur le rôle protecteur du mucus. Il démontre que l'hyperacidité et le mucus sont les deux pôles de la question.

Sous l'influence de causes à peine pathologiques (infectieuses, circulatoires), se produit une gastrite avec régression mucoïde et l'épithélium subit l'attaque corrosive acido-peptique, d'où l'ulcère. De plus, l'antre excité par la stase et l'irritation peptique provoque la sécrétion hyperchlorhydrique du fundus. C'est le cercle vicieux établi.

La conception de l'ulcère change de sens, ce n'est plus la lésion qui compte, c'est la maladie ulcéreuse. Ce ne sont plus des troubles fonctionnels qu'il faut interpréter, mais des troubles lésionnels ; il faudrait « savoir pourquoi le mucus est perturbé ».

La thérapeutique par la mucine ou la pectine reste peu active.

Laissons à LERICHE lui-même le soin de juger (en 1942) : « Je ne suis plus certain que ma vérité soit définitive. On en vient à se demander si l'on n'obtiendrait pas le même résultat thérapeutique par une action à distance de l'estomac ». Il ajoutait (de nombreux auteurs le pensent aussi) : « Il faut chercher à ne plus amputer la cuisse pour un ulcère de jambe ».

Cependant il pratique la gastro-duodénectomie large comme moyen curatif le moins mauvais, un pis-aller.

Enfin les auteurs américains insistent sur la thérapeutique médicale par les absorbants, hydroxyde d'aluminium, etc...

La neutralisation de l'acidité gastrique peut encore se produire par le reflux de bile du duodénum dans l'estomac. Ainsi que le pensait BOLDYREFF. Mais les études entreprises à ce sujet apportent des résultats discordants. Il semble que ce mécanisme n'a pas lieu à l'état normal.

d) THÉORIES MÉTABOLIQUES

Enfin les théories métaboliques que marque la tendance actuelle sont une intrication complexe des théories précédentes, où interviennent

des troubles métaboliques ou hormonaux très mal définis et qui semblent être des constatations de l'expérimentation. Leur valeur respective est très difficile à apprécier.

Suivant les auteurs, il faut attacher de l'importance :

1° *Au déficit en certains produits indispensables*, tels que l'histidine. WEISS et ARON ont montré que cet acide aminé est indispensable à la vitalité des cellules et qu'il a une action prophylactique et thérapeutique nette sur les ulcères peptiques provoqués chez le chien par la méthode de Mann.

2° *A l'hyperhistaminémie*. On constate souvent avant la poussée ulcéreuse un accroissement du taux de l'histamine dans le sang des malades, et celui-ci persiste pendant la durée de la poussée (PARROT, Ch. DEBRAY, G. RICHET). « L'histamine agirait » par diminution de la résistance de la paroi gastrique ou duodénale en constituant une lésion hémorragique vasculaire de la muqueuse. Elle accroît l'attaque chimique en stimulant la sécrétion gastrique. Mais la thérapeutique par l'histamine a une certaine efficacité (LAMBLING, MOUTIER) ; injectée à petites doses et quotidiennement, elle agirait en désensibilisant (par mithridatisation).

De même les extraits hypophysaires, parathyroïdiens, les préparations d'histidine, d'insuline, d'autolysats microbiens agiraient par leurs impuretés histaminiques (LAMBLING). Toutefois, l'hyperhistaminémie n'existe pas dans tous les cas ; aussi elle ne saurait fournir une explication simple et complète de l'ulcère gastro-duodéal.

3° *Au déficit hormonal* :

- a) en hormone parathyroïdienne qui règle le métabolisme du Ca, et (pour BABKIN, GRANT) diminue la sécrétion gastrique ;
- b) en folliculine ou en facteur gonadotrope B (Guy ALBOT, BROAD).

4° *A une carence en vitamines*, plus particulièrement en vitamine C, et pour CHENEY (1942) en une vitamine « anti-ulcère ».

Il faut reconnaître qu'en dehors des adsorbants d'acide chlorhydrique (hydroxyde d'alumine, Bi, kaolin), le traitement de l'ulcère gastro-duodéal par la paratyrone et les préparations à base d'histidine et d'histamine donne des rémissions sans qu'on ait les moyens d'affirmer la qualité de l'apparente guérison.

En conclusion, il est permis de dire que toutes ces théories sont valables. Les facteurs psychiques et les troubles vago-sympathiques qu'ils entraînent peuvent expliquer la poussée ulcéreuse. La théorie acido-peptique, la localisation, les facteurs inflammatoires, la chronicité ; mais chacune de ces théories s'est montrée trop absolue, défectueuse et discutable, lorsqu'elle veut expliquer « toute » la maladie ulcéreuse.

CHAPITRE II

L'expérimentation chez l'animal

Comme nous l'avons vu au chapitre précédent, on a voulu étayer les théories pathogéniques sur l'expérimentation chez l'animal. Ceci apparaît paradoxal, car l'ulcère primitif chez l'animal est exceptionnel. Tous les ulcères créés par l'expérimentation sont des ulcères secondaires. Les procédés sont innombrables et nous ne citerons que les principaux :

- par lésions du système nerveux central, de la moelle, du sympathique, du pneumogastrique ;
- par troubles vasculaires, altérations sanguines ;
- par traumatismes, insuffisance pylorique artificielle ;
- par ingestion de cinchophène, de microbes, de trypsines ;
- par injection I. V. de toxines, de poisons, de produits chimiques (alcool, HCl, adrénaline), injection sous-cutanée de tabac ;
- par injection dans la paroi gastrique d'HCl, d'adrénaline ;
- par troubles métaboliques, troubles hormonaux ;
- par brûlures cutanées ;
- par dérivations variées du cours du bol alimentaire (méthode de Mann).

WEISS et ARON ont montré que les ulcères n'apparaissent pas si on injecte aux chiens en expérience de l'histidine.

Conclusions

L'animal ne faisant pas d'ulcère gastro-duodéal spontanément, toutes ces expérimentations créant des ulcères secondaires sont sans grande valeur pathogénique.

La méthode de MANN-WILLIAMSON et la méthode par l'atophan donnent toutefois des ulcères semblables à l'ulcère humain, tant au point de vue anatomo-pathologique qu'évolutif, dans 90 à 100 % des cas.

CHAPITRE III

Faits anatomo-cliniques et expérimentaux sur lesquels il est possible de s'appuyer pour étudier la pathogénie de l'ulcère gastro-duodéal

a) CARACTÈRES ANATOMO-CLINIQUES PARTICULIERS DE L'U. G. D. CHEZ L'HOMME

1^o *Anatomo-pathologiques*

L'ulcère gastro-duodéal (Ulcus rodens ou ulcère rond de CRUVEILHIER) est une perte de substance de la paroi gastrique ou duodénale, affectant la muqueuse, la musculaire muqueuse et même la musculaire, qui est dissociée et détruite, et aboutissant quelquefois à la perforation de la séreuse ; l'ulcération est nette et comme taillée à l'emporte-pièce, l'ensemble ayant un aspect en entonnoir à sommet tourné vers la lumière digestive, la muqueuse surplombant les bords. L'ulcère n'a aucune tendance à la cicatrisation. Cependant le pourtour et le fond sont fibreux et les organes voisins (épiploon, pancréas) se défendent rapidement par un tissu de sclérose qui s'oppose efficacement à l'action acido-peptique corrosive (ulcère à fond pancréatique, ulcère perforé bouché).

Il siège « toujours » en un point défini sur muqueuse alcaline.

2^o *Cliniques*

C'est la clinique qui nous fournit les données les plus précises, « bases indispensables à l'expérimentation qui ne doit être faite qu'après l'observation clinique » (Ch. NICOLLES).

Trois caractères sont tout à fait particuliers dans la maladie de l'ulcère gastro-duodéal :

a) *La poussée ulcéreuse*, qui s'accompagne d'un riche cortège de signes fonctionnels. Au premier chef, la douleur, bien que sa disparition ou son absence masque la persistance de l'ulcère.

b) *La localisation de l'ulcère* : l'ulcère siège avec une extrême fréquence sur le bulbe duodéal, la petite courbure de l'estomac. Il apparaît moins

souvent sur le pylore et la face postérieure gastrique, exceptionnellement sur la face antérieure, la grande courbure de l'estomac et la deuxième partie du duodénum, jamais sur les 3^e et 4^e parties du duodénum.

Pour apprécier la fréquence de ces localisations, nous rapportons la statistique du Service de Gastro-entérologie de notre Maître M. le Dr HILLEMAND, pour 1944 :

21 ulcères de la 1^{re} partie du duodénum,
75 ulcères de la petite courbure,
12 ulcères pyloriques,
15 ulcères de la face postérieure,
3 ulcères de la face antérieure,

soit une proportion de 4 ulcères duodénaux pour 1 ulcère de la petite courbure.

Avant la guerre, la proportion était différente : 9 ulcères duodénaux pour 1 ulcère de la petite courbure.

Notons encore que, depuis le début de la guerre, et particulièrement au cours des premiers mois, la recrudescence des ulcères a été remarquée par les auteurs de tous les pays. L'extrême fréquence des complications aiguës de l'ulcère, telle la perforation, et la plus grande fréquence des ulcères de la petite courbure de l'estomac ont été nettes (HILLEMAND, CHIRAY, LAMBLING).

L'évolution de la maladie ulcéreuse. — On est frappé par la variabilité exceptionnelle de l'évolution de cette maladie. On observe :

- la guérison spontanée, ou avec le secours de la thérapeutique médicale, dans le plus grand nombre des cas ;
- la continuation, inexorable parfois, avec perforations, hémorragies, récidives, ulcères peptiques, malgré l'intervention.

La forme la mieux individualisée est marquée par la périodicité de crises avec douleurs post-prandiales et signes radiologiques, séparées par des périodes de repos où les douleurs et les signes radiologiques disparaissent ; ces crises aboutissent à un véritable état de mal et à la perforation. On a nommé la « maladie ulcéreuse », la « diathèse ulcéreuse » qui, malgré son allure évolutive, cyclique, semble évoluer d'une seule tenue.

A l'opposé, la forme suraiguë, où les douleurs n'apparaissent qu'avec la perforation (ou l'hémorragie) qui peut être le premier et seul symptôme.

A ces caractères, il faut ajouter une constatation :

- a) *La rareté relative de l'ulcère chez la femme.* Toutes les statistiques

s'accordent sur ce point. Nous avons dans le service de notre Maître observé la proportion de 1 ulcère chez la femme pour 5 ulcères chez l'homme. Toutefois, dans les ulcères haut situés de la face postérieure, de l'estomac, nous notons 10 cas féminins pour 5 masculins.

b) RÉSULTATS OBTENUS APRÈS LES DIFFÉRENTES INTERVENTIONS
PRATIQUÉES POUR ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL CHEZ L'HOMME,
RÉALISANT UNE VÉRITABLE EXPÉRIMENTATION

Les différentes interventions, avec le secours de la radiologie et de la gastroscopie, nous fournissent des moyens expérimentaux d'appréciation et de documentation.

1° *L'épiplooplastie* pour ulcère perforé entraîne la guérison (celle-ci est parfois définitive). Il faut remarquer qu'elle est peut-être due à un arrêt cyclique spontané de la poussée, car les récurrences sont fréquentes à brève échéance : ulcères itératifs, nouvelles perforations ;

2° *La gastro-entéro-anastomose*, seule, pratiquée pour ulcère gastro-duodénal, engendre des récurrences locales ou des ulcères jéjunaux secondaires dans 50 % des cas. Il faut remarquer que les mauvais résultats sont peut-être dus à des fautes de technique : mauvaise bouche avec reflux dans l'anse afférente, bouche d'anastomose haut située qui draine mal le contenu gastrique (Certains chirurgiens ont leur statistique lourdement chargée alors que d'autres ont très peu d'ulcères peptiques). Si la gastro-entérostomie a été pratiquée pour des troubles non ulcéreux de l'estomac, la fréquence de l'ulcère jéjunal est encore plus grande ;

3° *La gastro-entérostomie avec exclusion du pylore* détermine, de manière à peu près expérimentale, un ulcère peptique ;

4° *La gastro-duodénostomie* provoque la guérison (après de nombreux autres cas, 1 cas typique (1943 de SHOUTEN) ;

5° *La jéjunostomie* permet d'obtenir une amélioration (sinon la guérison), alors que les sécrétions gastriques, duodénales, biliaires, pancréatiques, s'effectuent encore et baignent la lésion ulcéreuse ;

6° *Après gastrectomie* correctement exécutée, l'ulcère peptique est rare ; la récurrence de l'ulcère sur la petite courbure ou sur le duodénum est exceptionnelle ;

7° *La gastro-duodénectomie large* peut être accompagnée d'un ulcère peptique, mais ces cas sont rarissimes (BERGERET n'en a jamais vu).

Toutefois, il est nécessaire de rappeler que la gastrectomie et la

gastro-duodénectomie engendrent dans certains cas des désordres appréciables. Anne DIAS a insisté sur le fait que l'on guérissait l'ulcère en créant une autre maladie « l'agastrie ».

Outre l'amputation très mutilante, il existe des troubles groupés sous le nom de « syndrome du petit estomac » et une anémie hypochrome parfois pernicieuse, assez durables (MARX, BRULÉ, HILLEMAND (thèse de LOUPIAS). Ce ne sont là que petits dommages (qui d'ailleurs régressent en quelques mois, FINSTERER) en regard des statistiques de mortalité fournies par les auteurs. Celles-ci sont des plus variables et si certains chirurgiens donnent des chiffres de moins de un pour cent, notre Maître le Dr HILLEMAND, sur une statistique portant sur 58 malades opérés en deux ans, en milieu hospitalier, par un ensemble de chirurgiens, a une mortalité de 22 %.

Il faut donc donner des indications très précises à la gastrectomie qui est en soi une intervention de tout premier ordre ;

8° Enfin, dernier fait, nous pouvons verser au débat nos résultats dans deux interventions à caractère strictement physiologique, pratiquées pour ulcère peptique survenu après gastrectomie.

Elles montrent : la première, le rôle du bulbe et de la petite courbure de l'estomac ; la seconde ; le rôle du bulbe isolément.

1° Cas où la résection antro-pyloro-duodénale ou pyloro-duodénale guérit un ulcère peptique

Notre première observation personnelle (Obs. I) concerne un homme de 34 ans que perfore un ulcère gastrique et est gastrectomisé d'emblée ; soulagé pendant un an, un ulcère peptique se produit pour lequel on pratique une résection de la bouche et une nouvelle gastro-jéjunostomie. On n'obtient pas d'amélioration, malgré un traitement médical correct durant l'année suivante. Lors de la réintervention, on constate un ulcère peptique au niveau de la bouche d'anastomose et un moignon pylorique restant. Ablation simple du moignon, suivie de guérison parfaite depuis 15 mois. Cette intervention a été pratiquée suivant la règle énoncée par la théorie acide ; l'ulcère peptique est apparu parce que l'antra et le pylore restés en place gardaient leur fonction sécrétoire sur les glandes du fundus et provoquaient l'hyperchlorhydrie.

Notre cas n'est pas unique.

R. MONOD (Obs. II) cite le cas d'un malade gastrectomisé pour ulcère perforé, ayant subi ensuite une gastro-entérostomie et trois nouvelles résections itératives, qui guérit à la sixième réintervention par ablation simple du moignon pyloro-duodénal.

J. DOR (Obs. III) communique l'observation d'un malade, porteur d'un

ulcère très étendu pyloro-duodénal, qui subit une gastrectomie pour exclusion et continue à souffrir. On découvre, un an et demi plus tard, un ulcère peptique géant de la bouche d'anastomose qui est réséquée, nouvelle gastro-entérostomie. Six mois après, les crises douloureuses reprennent suraiguës. Exérèse du moignon pyloro-duodénal, où il n'existe plus trace d'ulcère ancien. Guérison.

Nous avons retrouvé d'autres faits analogues cités par Von HABERER, à propos de 9 cas de récidives d'ulcère peptique après gastrectomie étroite.

FRIEDEMANN en rapporte plusieurs observations lorsque le pylore a été conservé (1). MORL est presque du même avis.

SCHRAMM de même cite le cas d'un malade porteur d'un ulcère duodénal qui subit une gastrectomie Billroth II. Réintervention pour ulcère peptique avec jéjuno-jéjunostomie. Nouvel ulcère jéjunal. Ablation d'un fragment d'antra encore en place et guérison.

Nous nous arrêtons donc à la conclusion suivante : ces observations viennent démontrer le bien-fondé de la théorie acide qui fait jouer à la zone antro-pylorique le rôle le plus important dans l'hyperchlorhydrie.

Après R. MONOD, DOR et les auteurs cités plus haut, nous pouvons affirmer que la résection duodéno-pyloro-prépylorique peut suffire à guérir un ulcère peptique développé sur la bouche d'anastomose.

2^e Cas où la résection du moignon duodénal seule guérit l'ulcère jéjunal.

Beaucoup plus intéressant est le résultat de notre seconde observation personnelle où la guérison est obtenue par la résection isolée de la première partie du duodénum (Obs. IV). Il s'agit d'un homme gastrectomisé pour ulcère et porteur d'un ulcère jéjunal. On enlève le moignon duodénal et nous faisons examiner la pièce. Il n'existe pas de cellules gastriques ni pyloriques, mais seulement des cellules typiquement duodénales. Nous pensons avoir réalisé une mauvaise intervention, quand, à notre satisfaction, le malade guérit complètement sans aucun symptôme gastrique. La guérison dure depuis 8 mois.

Cette observation nous semble unique. Nous n'en avons pas retrouvé l'équivalent dans la littérature. Elle nous apporte un fait expérimental plus précis. C'est, seule, l'ablation isolée du bulbe duodénal qui nous a permis de guérir un ulcère peptique. Et il est curieux de constater que la guérison a été obtenue rapidement pour cette opération si simple et pratiquée à distance de la lésion.

(1) FRIEDEMANN, *Zentral f. Chir.*, 23 avril 1932.

A nos observations expérimentales personnelles (Obs. I et IV), nous faisons cependant les trois reproches suivants :

a) L'absence d'étude du chimisme gastrique avant l'intervention (due au rejet du tube par l'estomac intolérant des malades). Il eût été intéressant de voir les modifications du chimisme gastrique après l'ablation du moignon duodénal. Tout ce qu'on peut dire, c'est qu'après cette intervention le chimisme est subnormal ;

b) L'absence de tout critère pour juger de la guérison vraie. La guérison apparente provoquée peut coïncider avec la rémission spontanée, mais celle-ci est rare dans les cas d'ulcère peptique sur gastro-entérostomie et sur gastrectomie ; d'autre part, nous savons qu'il faut un très long recul pour juger sainement.

Toutefois, la cessation brutale, nette, soutenue, des symptômes cliniques et la disparition rapide des signes radiologiques de la lésion, nous permettent de conclure à une action efficace certaine de nos interventions et plus particulièrement de l'ablation de D1 seul ;

c) Le fait que, du point de vue pathogénique, nous comparons l'ulcère peptique jéjunale secondaire à l'ulcère gastro-duodénal primitif.

L'ulcère jéjunale est en tout point un ulcère expérimental secondaire. Il disparaît si on peut rétablir le cours physiologique normal du bol alimentaire. Il peut exister après toute lésion gastro-duodénale qui a nécessité une dérivation gastro-intestinale. Cependant il n'est pas créé automatiquement par ces dérivations. Son apparition peut se produire longtemps après l'anastomose gastro-jéjunale anti-physiologique et il est possible de le guérir :

soit par la jéjunostomie, qui cependant n'empêche pas l'ulcère d'être baigné par les différentes sécrétions ;

soit par une action à distance (ablation de D1 seul), sans toucher ni modifier l'anastomose réalisée antérieurement.

Par ces caractères, il semble se rapprocher de l'ulcère gastro-duodénal primitif, d'autant plus qu'il est soumis à la même loi de la poussée ulcéreuse.

c) RAPPORT DE L'ULCÈRE AVEC D'AUTRES AFFECTIONS DUODÉNALES

1° *La stase duodénale* a attiré l'attention des auteurs. WELTI, GASCARD, dans leur thèse, ont montré la coexistence des dilatations bulbaires ou de tout autre segment du duodénum avec l'ulcère duodénal. Les stases secondaires, si elles sont fréquentes, n'offrent pas d'intérêt dans le cadre

de ce travail, bien qu'elles puissent favoriser la persistance de l'ulcère duodénal qui les a créées.

Par contre, la stase duodénale primitive due à une bride, au ligament de Treitz, se rencontre parfois à l'origine d'un ulcère duodénal.

SLOAN, en 1910, opère un malade atteint d'ulcère duodénal pylorique, il sectionne une bride mésentérique large obstruant partiellement la portion duodéno-jéjunale. La stase disparaît immédiatement. Il referme sans rien faire de plus. Après avoir constaté l'ulcère duodéno-pylorique et une cholécystite calculeuse. Le malade est guéri, 2 ans plus tard, pour des accidents lithiasiques, il intervient de nouveau. L'opérateur ne retrouve pas trace d'ulcère duodéno-pylorique. Dans un autre cas, avec régurgitation dans l'estomac, il pratique une séparation de la plus grande partie du ligament de Treitz, très fort, qui coince l'angle duodéno-jéjunal contre la tête du pancréas ; il guérit ainsi sans y toucher un ulcère duodénal. Poursuivant ses recherches, il apporte 54 cas semblables sur 264 ulcères duodénaux. Il conclut que les occlusions partielles du duodénum sont quelquefois la cause de l'ulcère duodénal ou favorables à son développement.

Nous relevons d'autres observations semblables de P. DUVAL, KELLOG, SEYMORIS, BARLING, où la guérison a été obtenue par levée de l'obstacle.

DEAVER rapporte qu'un malade perfore 4 fois un ulcère duodénal, fut suturé 4 fois, mourut à la quatrième, et l'on trouva une sténose serrée de l'angle duodéno-jéjunal. HEDON insiste tout particulièrement sur ces faits, et MOSCOFF, après des recherches expérimentales à ce sujet qui reposent sur 12 sténoses incomplètes provoquées chez le chien, constate dans la plupart des cas des ulcérations multiples de la muqueuse duodénale. Toutefois, la stase fonctionnelle n'apparaît pas suffisante pour entraîner l'apparition de l'ulcère. Il faut des désordres locaux plus importants que seule peut produire la sténose organique.

2° On peut en rapprocher *le reflux dans l'anse afférente duodénale* par remplissage rétrograde après entéro-anastomose.

FINISTERER, MAUDL, MARX, EUDERLEN FREUDENBERG REDWITZ constatent que celui-ci engendre soit des troubles fonctionnels persistants, soit des ulcères peptiques jéjunaux, soit un retard de la cicatrisation de l'ulcère, et AUBERT rapporte le cas d'un homme qui, peu de temps après sa gastrectomie, s'est remis à souffrir ; il constate un reflux duodénal de baryte et celui-ci permet de voir une tache du moignon duodénal qui semble être une niche ; le moignon gastrique et l'anastomose paraissent normaux ; et trouve l'hypothèse bien séduisante d'imputer à ce reflux rétrograde la persistance de l'ulcère duodénal.

* * *

La clinique et la chirurgie nous ont fourni ces nombreux faits indiscutables. Le rôle du duodénum y apparaît nettement. L'ablation simple du premier duodénum (observation personnelle n° 4, qui a la valeur d'une expérimentation chez l'homme) et l'ablation même partielle de D 1 (Gastro-duodénectomie) apportant des résultats excellents, constituent la preuve de son importance capitale dans la Maladie ulcéreuse.

Le problème posé par les relations entre :

- la stase duodénale, le reflux dans l'anse afférente d'une gastro-entéro-anastomose,
- et l'ulcère duodénal,

n'a pas été élucidé, malgré son intérêt.

C'est pourquoi nous étudions maintenant l'anatomo-physiologie de ce « carrefour des sécrétions digestives », et plus spécialement de ses éléments caractéristiques, les glandes de Brunner.

DEUXIÈME PARTIE

Du duodénum. De certaines de ses fonctions physiologiques

CHAPITRE I

Embryologie

Formée de bonne heure dans le tractus digestif de l'intestin, l'anse duodénale fait suite au renflement stomacal, marqué, dès la 3^e semaine de la vie embryonnaire, par l'intermédiaire du pylore.

L'anse duodénale devient le duodénum, sans [presque éprouver de changements de forme. Mais elle subit d'importantes modifications de rapports et «*fournit*» deux organes glandulaires volumineux, le pancréas et les formations épithéliales du foie (ou lobules biliaires) avec ses conduits excréteurs qui s'intriquent avec les formations conjonctivo-vasculaires (ou espaces portes).

L'étude comparée chez les vertébrés montre que le duodénum humain est un estomac supplémentaire comparable au ventricule succenturié des oiseaux ou à la caillette des ruminants (NACHMGAEN).

Le duodénum serait même, pour GRAY, le seul véritable estomac.

De ces données embryologiques, ressort l'importance du rôle du duodénum dans la digestion.

CHAPITRE II

Anatomie

Bornons-nous à rappeler que :

1° D1 ou bulbe duodéal a une paroi interne où la muqueuse est lisse.

D2, de diamètre beaucoup plus faible, où viennent aboutir les sécrétions biliaires et pancréatiques rejetées par le sphincter d'Oddi, est séparée de D1 par le rétrécissement supravatérien et présente dans sa lumière des saillies, les valvules conniventes ;

2° Le sang veineux duodéal est drainé en quasi-totalité par le tronc porte ;

3° Les lymphatiques sont en rapport avec le réseau lymphatique du pancréas, de l'angle cæco-appendiculaire du côlon ascendant.

Ils communiquent avec ceux du pylore. Les efférents vont au foie et aux ganglions préaortiques à l'origine de l'artère mésentérique supérieure.

(Pour certains auteurs, le sens du courant pourrait être modifié par les engorgements ganglionnaires).

Les nerfs (LAIGNEL-LAVASTINE), formés de multiples centres nerveux plus ou moins autonomes relativement hiérarchisés les uns vis-à-vis des autres et subissant les interactions nerveuses et humorales de tout l'organisme, viennent du plexus solaire (X) et du « splanchnique par les gaines périvasculaires (plexus hépatico-duodéal superficiel et profond de Valentin).

Le duodénum est le « carrefour des sécrétions gastriques, duodénales, biliaires et pancréatiques ».

CHAPITRE III

Histologie

L'étude histologique offre des données d'importance variable quant au sujet de ce travail.

Nous mentionnons seulement l'analogie qui existe entre les éléments du duodénum et ceux des autres parties de l'intestin grêle en insistant sur l'identité de l'innervation. .

Dans la paroi du duodénum, on distingue en effet deux plexus nerveux :

- le plexus d'Auerbach, intramusculaire, avec ses ganglions sympathiques microscopiques ;
- le plexus de Meissner, à disposition oblique dans la musculaire muqueuse et la sous-muqueuse.

Les fibres nerveuses sont amyéliniques, périglandulaires et sous-épithéliales, avec des fibrilles terminales pour les muscles et les vaisseaux de l'épithélium dans les villosités. Mais l'étude histologique essentielle se rapporte aux glandes de Brunner, caractéristiques du duodénum. Délaissée jusqu'à ces dernières années, son intérêt est primordial.

Les glandes de Brunner sont des glandes en tubes, situées en deux groupes :

Le groupe externe situé dans la couche sous-muqueuse de la paroi duodénale est le plus étendu. Les glandes de Brunner y forment des nappes continues ou des lobules.

Le groupe interne est réuni au précédent, il est situé en dedans de la couche musculaire muqueuse. Les glandes sont groupés en lobules.

Les tubes, tapissés de cellules claires renfermant des fines granulations, sont réunis entre eux et vont déboucher dans le fond des espaces intervillositaires ou dans une glande de Lieberkuhn qui sert ainsi de canal excréteur.

Leur distribution s'étend en nappes ou en larges îlots depuis l'anneau pylorique, soit son mur à pic du versant duodénal, soit son versant

stomacal, jusqu'à la partie vatrienne de D2. Les ilots deviennent moins nombreux à partir de la grande caroncule et se réduisent à des lobules jusqu'au jéjunum (LANDBOC-CHRISTENSEN).

Enfin, remarquons que l'on trouve des glandes à mucus dans la paroi du bulbe duodénal.

CHAPITRE IV

Physiologie du duodénum

On peut diviser en deux parties, mécanique et biochimique, que nous étudierons successivement :

A. — PHYSIOLOGIE MÉCANIQUE

Elle nous fournit les notions suivantes :

a) La progression du bol alimentaire fractionné par le sphincter pylorique ;

b) La contraction du sphincter d'Oddi à l'issue de l'ampoule de Vater, règle l'écoulement des sécrétions et est influencée de manière très sensible par les facteurs psychiques. D'autre part, l'évacuation de la bile est intimement liée à l'activité de la paroi duodénale (MURAKAMI UCHIYAWO) ;

c) Le rôle moteur du duodénum est influencé par les réactions cutanées, par l'intermédiaire des arcs cutané-viscéraux segmentaires (KUNTZ et HASELWOOD) ;

d) Le rôle du duodénum dans le vomissement est encore discuté par certains auteurs. Est-il permis de dire que l'antipéristaltisme n'existe pas à l'état normal (Négation du reflux rétrograde de Boldyreff).

e) Le duodénum aurait aussi une action de brassage des aliments avec les sécrétions.

B. — PHYSIOLOGIE BIOCHIMIQUE

1^o Rappel des notions diverses du duodénum

Le duodénum, première partie de l'intestin grêle, carrefour digestif, est un « véritable laboratoire d'essai » (CARNOT). Nous ne connaissons pas toutes ses fonctions qui sont multiples et encore mal définies.

Nous citerons les principales dont certaines sont identiques aux fonctions intestinales :

- Digestion, absorption des graisses, des sucres, des vitamines.
- Régulation de l'équilibre acido-basique du sang par CO_2 , de l'équilibre phospho-calcique (1).
- Action sécrétoire pancréatique par la sécrétine.
- Pouvoir antianémique de Castle.

Ceci nous fait envisager la complexité des modifications chimiques qui ont lieu dans la lumière du cadre duodénal où se mêlent au bol alimentaire imbibé du suc gastrique les sécrétions biliaires, pancréatiques et duodénales.

Il nous importe surtout d'essayer de préciser, d'après les très nombreuses recherches biochimiques effectuées dans ces dernières années, le rôle du duodénum dans la sécrétion gastrique.

2^o Action duodénale sur la sécrétion gastrique

a) *Pouvoir sécréteur.* — On a souvent dit que la partie du duodénum comprise entre le sphincter pylorique et la grande caroncule, où siègent les nappes continues des glandes de Brunner, était semblable à la région antropylorique de réaction alcaline, dont on connaît la fonction sécrétoire sur les glandes du fundus de l'estomac, par l'intermédiaire de la « gastrine », hormone excitatrice. Leur situation topographique respective renforce encore cette idée. A l'action de la gastrine doit s'ajouter l'action de la « duodénine », facteur sécrétagogue d'origine duodénal.

EDKINS et TWEEDY avaient montré que la muqueuse duodénale pouvait exciter la sécrétion gastrique de la même façon que la muqueuse pylorique, mais à un degré moindre.

LINS a fait des recherches pour savoir où était distribuée la gastrine dans l'estomac et le duodénum et les cellules responsables de sa production. Il trouva que les extraits de la région pylorique et duodénale étaient efficaces pour produire la sécrétion gastrique par voie sanguine, les autres parties de l'intestin sont sans effet. En conclusion, il considère que la source commune de cet excitant était les cellules de type mucoïde que l'on trouve dans les deux régions.

IVY et ses collaborateurs semblent croire que le facteur sécrétoire peut être produit par contact d' HCl avec la muqueuse duodénale, et montrent que dans les lavages duodénaux l'hormone sécrétrice existe.

WALOWSKI trouve que les extraits duodénaux sont plus actifs en injection sous-cutanée que les extraits du jéjunum et de l'iléon pour produire la sécrétion gastrique.

(1) L'ion Ca agit sur le chymotrypsinogène et le trypsinogène en libérant les polypeptides et la trypsine active (POLONOVSKI).

MURRAY, étudiant le rôle excito-sécrétoire des glandes de Brunner, cherche à savoir si elles constituent la partie active du duodénum et tire de ses expériences (1) les conclusions suivantes :

Quand la portion de duodénum qui contient les glandes de Brunner est utilisée, la sécrétion par l'estomac est plus grande, produisant plus d'HCl et de pepsine. Quand, au contraire, une portion intestinale ne contenant pas de glandes de Brunner est employée, l'effet est insignifiant dans chaque cas.

BORJE UYNAS, après une série de travaux et d'expérimentations sur la physiologie du duodénum, conclut que :

La structure anatomique semblable des régions du cardia, du pylore et du duodénum indique une fonction commune. L'hormone sécrétagogue est probablement une protéine, qui n'agit pas par vasodilatation puisque l'extrait n'apporte pas de baisse de la T. A., même à très haute dose. (Ce ne peut être l'histamine).

Ce facteur humoral est unique, libéré au niveau de muqueuses semblables par un mécanisme neuro-humoral combiné (fibres post-ganglionnaires du X (IVY)). Les expériences de circulation croisée montrent que le contrôle de production de cette hormone est assuré par un centre nerveux du X. Les trois phases de la sécrétion gastrique sont sous la dépendance d'un même et unique facteur. Le duodénum y participe, comme le pense STRAATEN. La muqueuse duodénale et spécialement les glandes de Brunner sécrètent une hormone sécrétagogue comparable à l'hormone d'origine pylorique.

b) *Pouvoir inhibiteur du duodénum.* — SHAY montre que l'instillation dans le duodénum de sujets normaux d'HCl libre à un taux optimum procure une dépression de la sécrétion acide de l'estomac. Des études semblables faites sur des sujets porteurs d'ulcère duodénal ont montré

(1) Il prépare les extraits de muqueuse duodénale par la méthode de Dolman. La poudre ainsi obtenue est diluée dans 15 cc. de solution de Ringer et injectée par voie I.-V. si bien que l'effet par l'histamine (si elle est présente) doit être très minime.

Méthode. Tous essais sur le chat, nourri avec du lait dans les jours précédents, anesthésié à l'éther, placé dans un bain d'eau salée, décérébré. Un temps de 1/2 h. est laissé pour faire disparaître l'effet principal de l'éther. L'œsophage est lié pour l'occlure et le X écrasé. Une sonde est placée dans le pylore. L'estomac est lavé jusqu'à ce que le liquide de lavage ne contienne plus d'HCl. On introduit 25 cc. de solution saline (quantité insuffisante pour causer la distension). On pratique 3 injections de 2 cc. dans la veine jugulaire externe à intervalle de 10'. 1/2 heure après la dernière injection, on retire le liquide de l'estomac. On lave à nouveau, et on recommence après une période de repos. Titrage d'HCl et de pepsine. Bien que la sécrétion gastrique dans les conditions d'expérimentation ne puisse être large et que le poids de tissu utilisé soit petit, les résultats sont semblables.

Quand il y a des glandes de Brunner, on obtient une excitation de la sécrétion gastrique sans retard, par voie intraveineuse.

S'il n'y a pas de glande de Brunner dans la muqueuse intestinale on obtient des sécrétions insignifiantes.

que l'instillation de proportions plus importantes d'HCl échoue à inhiber la sécrétion gastrique. Il s'agit là d'un facteur inhibiteur.

Le duodénum possède donc un pouvoir régulateur complexe qui stimule ou inhibe la sécrétion gastrique, selon le taux de l'acidité du contenu duodénal (BABKIN, MANN, BOLLMANN). Son action a lieu par voie humorale.

c) *Pouvoir tampon.* — Ce pouvoir régulateur complexe peut être considéré comme un système de défense de sécurité, car le taux de l'acidité du contenu duodénal est réglé directement et immédiatement par l'action neutralisante et de dilution des sécrétions externes du duodénum dans la lumière de celui-ci. En effet, BERK, THOMAS, REHRUSS, dans des travaux très importants, ont mis en évidence :

- 1^o Le pouvoir tampon du duodénum. On ne retrouve pas l'acide libre dans le bulbe duodénal chez le sujet sain (l'HCl est déjà neutralisé en partie avant le sphincter pylorique).
- 2^o Le pouvoir de dilution du bol alimentaire qui n'est pas moins important.

Ce pouvoir de neutralisation directe de l'acidité est presque nul chez les malades atteints d'ulcère et le pH du contenu du bulbe duodénal est encore acide jusqu'au sphincter d'Oddi, à partir duquel il est définitivement neutralisé par les sécrétions biliaires et pancréatiques, alors qu'il existe en grand excès chez le chien, le chat, qui ne font pas d'ulcère gastro-duodénal spontanément.

Ainsi donc, le duodénum agit de deux façons sur l'acidité du bol alimentaire :

par excitation ou inhibition de la sécrétion chlorhydro-peptique par l'intermédiaire des glandes de Brunner et de leur sécrétion ;
par dilution et neutralisation directes de son contenu, le chyme gastrique.

Le duodénum joue le même rôle que la région antropylorique de l'estomac dans la sécrétion chlorhydro-peptique.

CHAPITRE V

Physio-pathologie des glandes de Brunner.

Les fonctions du duodénum nous apparaissent très complexes et nous concevons maintenant l'importance de l'ablation de la première partie du duodénum dans l'ulcère. Mais nous nous demandons s'il faut borner là le rôle du duodénum.

Aussi croyons-nous devoir insister sur le rôle remarquable des glandes de Brunner. C'est pour préciser ce rôle que nous nous adressons dans ce nouveau chapitre à la physio-pathologie.

Nous nous appuierons successivement sur des analogies cliniques (elles montrent que les glandes de Brunner secrètent une toxine) et sur les faits expérimentaux concernant cette toxine.

A. — RÔLE DU DUODÉNUM DANS L'OCCLUSION HAUTE DU GRÈLE. LA TOXÉMIE DUODÉNALE.

AMUSSAT, en 1938, le premier, pense que l'intoxication était la cause des symptômes et de la mort dans l'occlusion, ANCHE, en 1900, montre que: « Plus haute est la ligature de l'intestin, plus brève est la survie de l'animal (ce fait est contrôlé par ROGER, DRAPER et tous les auteurs). ROGER et GARNIER, en 1905, prouvent que le contenu intestinal normal est plus toxique que celui de l'intestin en occlusion (de même KUKULA et MAGNUS ERSLEBEN). En 1906, ROGER, après de nombreuses recherches, fait remarquer qu'il n'y a que très peu de microbes dans le duodénum. Il pense que la mort relève de l'auto-intoxication, dont les éléments doivent être recherchés dans les produits élaborés par l'organisme lui-même.

DRAPER établit que la ligature des canaux pancréatiques n'entraîne pas de symptômes appréciables. La rétention de bile, malgré la toxicité de ce liquide, ne joue aucun rôle important dans le mécanisme de la mort. Il conclut que tout se passe comme si une antitoxine jéjunale neutralisait le poison déversé dans le duodénum, et DRAPER MAURY en fait la preuve par adjonction d'une partie relativement petite de jéjunum à la bouche de l'anse qui empêche la mort.

MURPHY et BBOOK montrent que le liquide duodénal frais est atoxique, ainsi que s'il est recueilli dans des conditions écartant les bactéries ; mais au bout de 18 heures il devient toxique.

En 1912, HARTWELL et HOGUET avaient pensé que la deshydratation est le facteur capital de l'O. I. A... De très nombreux travaux ont été entrepris depuis. Parmi eux, ceux d'HADEN et ORR sont les plus importants. Ces auteurs pensent que le chlorure de sodium se combine au toxique responsable de l'issue fatale de l'occlusion intestinale en le rendant inoffensif.

Pour éprouver la toxicité des produits déversés dans la lumière duodénale, WALTERS, BOLLMANN isolent chacun de ces produits par des ligatures et une fistule à la peau et concluent que la perte de suc pancréatique de manière continue entraîne la mort. Mais SWEET montre que le liquide recueilli dans une anse duodénale, d'où les autres sécrétions et les aliments eux-mêmes sont exclus, injecté à l'animal, détermine une chute de la T. A. avec collapsus, salivation, diarrhée. Il note à l'autopsie une congestion splanchnique et spécialement des villosités duodénales et jéjunales avec dilatations vasculaires. Pour lui, le matériel toxique serait formé indépendamment des substances alimentaires et des sécrétions de l'estomac, du foie et du pancréas.

Le syndrome sanguin de l'occlusion intestinale aiguë n'est par dû à une insuffisance rénale, pour GOSSET, BINET, PETIT-DUTAILLIS, VICAR et WEIT.

STONE suggère que les toxines sont absorbées par l'intestin normal, mais en quantité insuffisante pour déterminer autre chose qu'une augmentation du tonus et du péristaltisme intestinal. DRAGSTEDT, au contraire, pense que les toxines ne seraient absorbées que dans certaines conditions.

Pour d'autres auteurs (ELLIS, PISSEY, BOTTIN), la mort dans l'occlusion intestinale est liée à une toxémie pancréatique.

Enfin, nous citons deux faits :

- La destruction de la muqueuse dans une anse duodénale fermée, par application de fluorure de sodium, empêche la formation de la substance toxique.
- L'aspiration duodénale continue permet de prolonger (et parfois de guérir) pendant des semaines la vie des malades en occlusions intestinales.

Nous ne discutons pas ici le mécanisme de la mort dans l'occlusion. Mais des recherches effectuées à ce sujet, après les travaux de WHIPPLE, STONE, BERNHEIM, WANGENSTEIN, il semble que les glandes de Brunner sécrètent une toxine.

B. — RÔLE DES GLANDES DE BRUNNER DANS LA STASE DUODÉNALE SIMPLE

P. DUVAL et J.-C. ROUX montrent qu'il existe un syndrome d'intoxication duodénale marqué par des symptômes nerveux : céphalée, asthénie, anémie, et dans les cas les plus graves : des syncopes et des accidents convulsifs (HIGGINS cite les mêmes faits).

Il est permis de penser, à la lueur de ces constatations et malgré les critiques, qu'il existe une sécrétion de la muqueuse duodénale entraînant des signes cliniques d'intoxication générale.

C. — FAITS EXPÉRIMENTAUX CONCERNANT CETTE TOXINE

1^o *Nature de la toxine duodénale*

De nombreux auteurs ont cherché à mettre en évidence la nature de ce principe toxique. Pour WHIPPLE, RODENBAGH et KILGORE, il s'agit d'une hétéroprotéose ; pour d'autres (AUBERTIN, MAGENDIE), il serait d'origine microbienne puisqu'il est détruit par l'ébullition. BLANCHETIÈRE et BINET ont isolé une peptamine, dont les effets sont semblables à ceux de l'histamine, mais ce n'est pas l'histamine dont les réactions chimiques sont nettement différentes.

On connaît la difficulté de telles recherches et les vicissitudes qui guettent le chimiste en biologie. Certains auteurs n'admettent pas encore le rôle de ce principe chimique et son existence même a pu être discutée. Sa nature n'est pas définie exactement. Quoi qu'il en soit, nous en connaissons les effets.

2^o *Effets de la toxine*

La résorption de la toxine duodénale peut s'effectuer par deux voies : intestinale et sanguine.

A l'état normal, la toxine duodénale passe dans la lumière intestinale où elle entre dans les diverses combinaisons chimiques qui la modifient et la rendent atoxique ; d'autre part, dans le sang veineux qui la véhicule par la veine porte au foie, où elle subit une détoxification.

Suivant la quantité résorbée, on a des symptômes dont la gravité est variable :

- augmentation du tonus et du péristaltisme intestinaux,
- asthénie, anémie et état syncopal.

A un degré de plus, dans les sténoses et les occlusions, congestion

splanchnique, troubles de la tension artérielle, déshydratation, augmentation de la réserve alcaline, du taux de l'urée, et de l'azote résiduel dans le sang. Ce syndrome d'intoxication s'apparente avec celui qui existe dans les états de choc.

3° Substances antiulcéreuses

Les récents travaux de GRAY, SANDWEISS et leurs collaborateurs (1940-1945) ont montré qu'il existait dans les urines plusieurs facteurs anti-ulcéreux, dont trois principes sont d'ores et déjà isolés.

a) *L'urogastrone* (1) : Extrait à partir de l'urine normale, est un agent qui inhibe la sécrétion gastrique provoquée par l'histamine. Ce n'est pas une protéine ni un polypeptide. Il s'agit probablement d'une base organique dont la nature est complexe. Cet agent inhibiteur a été différencié de nombreuses substances trouvées dans l'urine parmi lesquelles : les hormones œstrogènes, et gonadotropes, les principes du lobe postérieur d'hypophyse, la kallikréine (hormone vasodilatatrice), la pituitine. L'urogastrone est actuellement obtenu à l'état pur et 5 à 35 mgr. suffisent à inhiber la sécrétion gastrique après histamine chez l'homme.

L'urogastrone est à distinguer de l'entérogastrone, hormone formée par la muqueuse de l'intestin grêle, inhibitrice de la sécrétion chlorhydro-peptique, car l'entérogastrone est 20 fois moins active que l'urogastrone, ce qui la différencie et en fait un principe différent. »

L'urogastrone, est excrétée en faible quantité chez les malades ulcéreux ;

(1) L'urine de femme enceinte et l'urine de femme normale contiennent un principe capable d'améliorer les U. chez les chiens préparés par la méthode de Mann Williamson (Ces essais à partir d'extraits d'urine de femme normale sont incomplets).

L'urine des malades porteurs d'U. G. D. contient beaucoup moins de ce principe inhibiteur, et quand un extrait d'urine est administré à petites doses (comme cela a été noté chez l'animal), il produit un effet inhibiteur négligeable sur la sécrétion gastrique. Mais l'extrait d'urine de femme enceinte ou normale sur les chiens de Mann Williamson influence la guérison de bonne manière par la stimulation de la prolifération fibroblastique et épithéliale et par la formation de vaisseaux néoformés.

Avec cet extrait à présent utilisable, on trouve que de petites doses intraveineuses ou de larges doses sous-cutanées inhibent la sécrétion gastrique.

SANDWEISS a démontré que l'injection sous-cutanée de hautes doses d'extrait d'urines à ces malades porteurs d'U. D. tend à inhiber le volume de la sécrétion gastrique et le rendement total d'acide libre après stimulation par l'histamine. La concentration d'acide libre, par contre, n'est pas modifiée.

Bien que l'auteur hésite à tirer des conclusions prématurées, il ressort de ses études que la médication par l'extrait urinaire donne des résultats encourageants sur une série de 63 malades porteurs du d'U. D.

Il ne prévient pas les récidives, mais néanmoins un bon pourcentage de rémissions résulte du traitement par l'extrait urinaire plus élevé que celui obtenu par les régimes et par les traitements médicaux usuels.

Cette publication montre que SANDWEISS est très prudent à évaluer les résultats de cette thérapeutique parentérale, mais on peut tout de même espérer que l'extrait d'urine associé au traitement médical puisse produire des résultats plus encourageants et définitifs dans le traitement de l'U.

b) Un facteur inhibiteur de la motilité gastrique ;

c) Un facteur responsable de la prophylaxie et de la guérison de l'ulcère créé par la méthode de MANN-WILLIAMSON chez l'animal.

Il est extrait des urines de l'homme sain par SANDWEISS et n'est pas retrouvé dans les urines des malades ulcéreux.

Ce principe est différent des vitamines et des hormones. Mais son origine n'est pas connue.

Est-il sécrété par le rein ?

(POLONOVSKI a montré que le rein n'était pas un simple filtre, mais aussi une glande capable de modifier certains principes du sang.

Par le foie ? (Nous connaissons bien les fonctions protéolytique et antitoxique de cet organe).

Par la muqueuse intestinale ? (Expérience de DRAGSTEDT de neutralisation de la toxicité du contenu duodénal par la muqueuse jéjunale).

Peut-être ce facteur est-il d'origine alimentaire ?

CHENEY a isolé une vitamine anti-ulcéreuse à partir du lait, de certaines céréales, et il l'a retrouvée dans les acides biliaires.

On ne peut émettre que des hypothèses.

Au terme de cet exposé, nous pouvons conclure du rôle extrêmement important des glandes de Brunner du duodénum dans la physiologie digestive et plus spécialement dans la régulation des sécrétions gastriques.

Nous avons mis en évidence plusieurs faits importants :

1° *Le pouvoir régulateur de l'acidité gastrique :*

- direct : c'est le pouvoir tampon par neutralisation et dilution du bol alimentaire acide ;
- humoral : ce sont les principes distincts sécréteur et inhibiteur de la sécrétion acido-peptique de l'estomac.

Ce pouvoir régulateur de l'acidité est semblable à celui de la zone antropylorique de l'estomac ;

2° *Le pouvoir toxique :* celui-ci n'est pas l'histamine et pour IHRE il pourrait appartenir aussi à l'estomac ;

3° Enfin, la présence dans les urines de l'homme sain d'au moins trois principes dont l'action s'oppose aux effets de la sécrétion globale des glandes de Brunner, et qui constituent un deuxième système de défense et de régulation contre d'HCl corrosif et la toxine duodénale.

Ces principes semblent agir :

- d'une part, en s'opposant à la sécrétion corrosive gastrique réglée par les hormones antro-pyloriques et duodénales,
- d'autre part, en neutralisant les effets de la toxine duodénale, et en favorisant la cicatrisation de l'ulcère.

TROISIÈME PARTIE

Essai d'une théorie toxique d'origine duodénale de l'ulcère

CHAPITRE I

L'ulcère et l'intoxication brunnerienne coexistent souvent. Dans la stase duodénale leurs symptômes, dont plusieurs sont communs (fièvre, anémie, asthénie, vomissements), disparaissent par levée de l'obstacle. Il en est de même dans les cas de remplissage de l'anse afférente après gastro-entéro-anastomose.

Nous rapprochons de ces faits cliniques la fréquence des ulcères dans les brûlures cutanées où la résorption des produits toxiques de désintégration tissulaire est en jeu (1).

SCHJEMING, en 1884, attirait déjà l'attention sur ce fait, en trouvant 124 U. G. D. sur 300 sujets brûlés. HUNTER pense à l'excrétion d'une toxine que l'on retrouve dans le sang et les urines, et BARDEENS, sur des animaux brûlés, montre que la localisation des ulcères dans la partie intestinale supérieure est due à l'intervention de l'action corrosive du suc gastrique (2).

Mais il est difficile de juger des associations des syndromes toxiques et des signes de l'ulcère. Nous ne pouvons pas dresser une statistique des résultats des examens de sang entrepris pour doser le taux de l'azote résiduel et de la R. A. dans le sang des ulcéreux, pour savoir s'ils sont augmentés comme dans les auto-intoxications. De plus, bon nombre d'ulcères gastriques et duodénaux ne s'accompagnent pas de crises douloureuses ainsi qu'en témoignent les statistiques d'examens radiologiques gastriques systématiques (2).

Nous voulons citer une expérimentation curieuse d'ELLIOTT sur la

(1) P. DUVAL fait même le rapprochement avec les plaies contuses.

(2) 17 % d'ulcères chez des malades qui ne souffrent pas. Statistique de 1.000 cas de DWYER.

tétrahydro-B-naphtylamine, et qui nous semble riche d'enseignements (1).

Etudiant la physiologie de la fièvre par ce produit, il constate l'apparition régulière d'ulcères gastro-duodénaux, et conclut que le toxique diminue la vitalité des cellules à un tel point qu'elles peuvent être digérées par le suc gastrique. L'ulcère, en tout point semblable à celui de l'homme, est d'apparition très rapide, débutant en surface ; il guérit spontanément par suppression du toxique, et devient chronique par l'infection.

L'administration de cette substance s'accompagne d'irritabilité et de symptômes nerveux.

Cette observation fait une lumière sur la pathogénie de l'U., car elle se rapproche par ses résultats anatomo-pathologiques en tous points de l'U. G. D. humain, et les caractères chimiques de la drogue nous semblent très proches de ceux entrevus à propos de la toxine duodénale. (Des expériences plus précises n'ont pu être entreprises à ce sujet, à cause des circonstances présentes et nous le regrettons vivement ; mais elles seront faites dès que possible et nous en communiquerons les résultats.)

L'agent toxique sécrété par les glandes de Brunner, le pouvoir régulateur des sécrétions duodénales, nous paraissent être en cause dans l'ulcère gastro-duodéal.

Nous en voyons la preuve dans les constatations suivantes :

- les résultats remarquables obtenus par l'ablation simple de la première partie du duodénum (obs. IV) ;
- l'absence du facteur curatif de l'ulcère et antitoxique dans les urines de l'ulcéreux et sa réapparition entre les crises douloureuses.

Ces constatations nous ont conduits à un essai de théorie toxique de l'ulcère gastro-duodéal.

(1) Elle est rapportée intégralement à la fin de ce travail avec le texte intégral des observations étudiées antérieurement.

CHAPITRE II

Théorie toxique d'origine duodénale de l'ulcère gastro-duodéal humain

L'étude des différentes théories pathogéniques, l'exposé des faits cliniques et expérimentaux nous permettent maintenant d'apprécier la valeur relative des différents facteurs qui interviennent très vraisemblablement dans l'ulcère gastro-duodéal. La fonction duodénale nous paraît être la plus importante. Elle met en jeu des hormones régulatrices de la sécrétion de l'estomac et une substance toxique.

1° Comment expliquer l'apparition de l'ulcère ?

La perturbation des hormones régulatrices pourrait survenir isolément, et provoquer l'hyperchlorhydrie. Il en est ainsi pour les hormones semblables de la région antro-pylorique selon la théorie acido-peptique de l'ulcère. Mais il est difficile d'admettre que la sécrétion d'une zone glandulaire puisse être perturbée partiellement. En fait, la perturbation duodénale est globale. Ainsi vont s'entremêler les différentes actions hormonales et toxiques du duodénum.

Provoquée soit par des facteurs psychiques ou émotionnels brusques, soit par les fatigues physiques, l'absence d'hygiène alimentaire ou par certains produits tels que l'alcool et le tabac, le déséquilibre vago-sympathique variable, selon les sensibilités individuelles se produit. Il en résulte une augmentation immédiate de la sécrétion toxique duodénale, un fléchissement des systèmes de défense hormonaux, un passage brutal de la toxine pure dans le sang, qui déborde d'emblée, les possibilités de neutralisation mises en jeu par l'organisme dans les conditions normales physiologiques. La sécrétion chlorhydropeptique est elle-même perturbée, augmentée.

Le sang diffuse alors à toutes les cellules de l'organisme et particulièrement aux cellules nerveuses plus sensibles et aux cellules glandulaires, la substance toxique brunnerienne, qui les fragilise.

Il s'ensuit un accroissement des perturbations nerveuses et métaboliques.

L'attaque toxique est massive, et d'emblée à son maximum fonctionnel et lésionnel. Les principes antitoxiques sont utilisés en totalité et disparaissent des urines par lesquelles jusqu'alors la quantité non utilisée était rejetée.

La perturbation de la sécrétion des cellules alcalines de l'estomac et du duodénum détermine d'importantes modifications des quantités du mucus protecteur et de l'acide chlorhydrique corrosif, quel que soit le mode de fragilisation due à la toxine (neurotrophe). Ces cellules exposées à l'attaque immédiate de digestion chlorhydro-peptique sont lésées. On conçoit que cette atteinte puisse être plus ou moins grave et brutale suivant les cas.

L'ulcère ne tarde plus à se produire.

2° Comment expliquer sa localisation.

La localisation est due au fait que nulle part ailleurs dans l'organisme les tissus ne sont autant exposés à une action destructrice que la muqueuse gastro-duodénale, dont la vitalité résulte de l'équilibre des actions hormonales nombreuses que nous avons vues.

L'acide chlorhydrique est nécessaire à cette localisation favorisée par la défaillance de protection par le mucus.

3° Comment expliquer sa guérison et la fin de la poussée ulcéreuse

Dès le moment de l'attaque toxique, l'organisme renforce les sécrétions électives (l'extrait urinaire réparaît progressivement dans les urines) pour rétablir l'équilibre organique et le jeu des métabolismes, principes essentiels de la vie. La poussée toxique est jugulée. La cicatrisation de l'ulcère commence à s'opérer. Si la perforation s'est produite, elle entraîne bien entendu ses symptômes et son évolution clinique particuliers. Mais l'équilibre peut ne pas se rétablir d'où l'influence favorable prophylactique et thérapeutique de l'extrait urinaire.

4° Comment expliquer la récurrence de la poussée

Cet équilibre métabolique retrouvé peut se maintenir plus ou moins longtemps. Mais l'organisme a été sensibilisé. La zone ulcérée devenue cicatricielle a perdu pour un temps ses caractères particuliers. La poussée peut se reproduire de manière essentiellement variable suivant le terrain en cause, ce qui a fait dire aux auteurs modernes qu'il s'agit d'une véritable diathèse. On peut penser que la production du facteur anti-ulcère (ou l'assimilation si on admet avec CHENEY qu'il s'agit d'une vitamine) est constitutionnellement impossible ou diminuée, le *primum movens* de la maladie ulcéreuse restant le facteur toxique brunnerien.

5^o Comment expliquer le passage à la chronicité

L'infection et les modifications inflammatoires qu'elle entraîne, les lésions dégénératives des nerfs, provoquent une perturbation locale permanente et surajoutée.

Comme l'a montré ELLIOTT, elle détermine la chronicité de la lésion ulcéreuse gastrique ou duodénale. C'est aussi l'opinion de GUTMANN, PARTURIER-LANEGRACE, DEMOLI qui, à propos du traitement médical des ulcères, disent : « La guérison spontanée de l'ulcère est certaine ; ce n'est que peu à peu, par extériorisation de l'U. par phénomènes périsviscéraux par sténose, que les manifestations ulcéreuses tendent à devenir continues et à réaliser, mais alors seulement, l'ancienne définition classique, L'U. est une perte de substance gastrique sans tendance spontanée à la guérison ».

Ainsi peut être définie la pathogénie de l'ulcère gastro-duodéal.

Quant à l'U. jéjunal peptique, c'est une création opératoire dont l'explication tient dans les modifications anti-physiologiques apportées par la gastro-jéjunostomie. Cependant, l'apparition de l'U. jéjunal secondaire est soumise aux mêmes règles de la poussée et favorisée par ce même facteur toxique duodéal.

L'U. du diverticule de Meckel a une pathogénie semblable à l'ulcus de l'estomac ou du duodénum, mais ses complications hémorragiques permettent rarement la guérison spontanée.

CHAPITRE III

Déductions pratiques

Il semble bien que l'on puisse espérer beaucoup d'un traitement par l'extrait urinaire anti-ulcère dont les essais par SANDWEISS sont en cours (1). Avec IVY, nous considérons qu'on pourra un jour prochain employer l'extrait pour augmenter la résistance à la toxine des malades porteurs d'U., bien qu'il soit très difficile de juger de la valeur d'un traitement dans une maladie que nous connaissons si capricieuse.

En nous appuyant sur les résultats obtenus dans nos deux observations, sur la localisation des glandes productrices de la toxine duodénale, nous considérons que la gastroduodénectomie est la meilleure intervention qui donne les meilleurs résultats dans la maladie ulcéreuse, car l'idéal actuellement apparaît être la suppression de la zone alcaline, aussi bien gastrique que duodénale.

Les techniques habituelles n'enlèvent qu'une partie du premier duodénum, lieu presque exclusif de la production de la toxine ulcéreuse.

Aussi RIENHOFF a proposé une technique de décollement du duodénum qui permettrait de réséquer la 1^{re} et la 2^e partie sus-vatérienne de celui-ci. Il faut avouer qu'elle se heurte à des difficultés pratiques nombreuses, surtout lors du clivage duodéno-pancréatique. Nous ne pensons pas que ce puisse être la technique future. Mais il est permis — en dehors de tout semblant d'utopie — d'émettre des déductions thérapeutiques.

1° La gastrectomie pour exclusion est devenue, semble-t-il, une opération qui donne les meilleurs résultats pour la plus grande facilité technique. C'est à cette facilité qu'elle doit sa vogue actuelle, et nous devons déplorer que certains chirurgiens ne se tiennent pas aux règles édictées pour déterminer les limites de l'ablation. S'il est dangereux souvent de vouloir à tout prix respecter les règles, il est cependant nécessaire de faire le maximum. Le chirurgien cherche à faire le mieux, mais il faut s'éloigner contre « l'habitude » de la gastrectomie pour exclusion. L'ulcère assez peu fréquemment est inextirpable et nous ne

(1) On a même proposé récemment l'aspiration duodénale continue.

sommes pas sûrs qu'il soit enlevé chaque fois que cela est possible, sans risque pour le malade.

FINSTERER a bien montré que ce ne peut être une chirurgie économique. L'ablation doit porter largement sur le côté gastrique ; à ce prix, d'après son auteur, la gastrectomie pour exclusion est valable.

Ainsi donc la zone antro-pylorique disparaît par une telle intervention, mais la zone duodénale que nous avons vu être tout aussi importante quant à la sécrétion acide seule, persiste lésée ou non ; la gastrectomie ainsi pratiquée n'est plus vraiment une gastrectomie pour réduction d'acidité.

Cette intervention est manifestement très avantageuse, car elle permet, dans les meilleures conditions, la cicatrisation d'un ulcère duodénal inextirpable. Mais, étant donné l'importance du Duodénum dans la physiologie gastrique, la résection pour exclusion de FINSTERER doit comporter un second temps « obligatoire ». Après deux ou trois mois, il faudra exciser le maximum d'étoffe duodénale. L'opération ainsi retardée, très bénigne, peut être menée plus minutieusement et les risques (lésions du cholédoque, du pancréas...) que l'on aurait encourus lors du premier temps sont réduits au minimum en regard du bénéfice définitif.

Dans le cas d'U. duodéal extirpable ou dans le cas d'U. gastrique, l'ablation doit porter, non seulement sur le côté gastrique, mais aussi et toujours sur le côté duodéal. Il ne peut s'agir que d'une gastroduodénectomie. C'est là l'opinion de tous les auteurs.

2^o Beaucoup plus rarement, il faut réintervenir chez un malade gastrectomisé pour ulcère, et porteur d'une lésion jéjunale postopératoire (U. peptique). Les difficultés les plus grandes surgissent et la question se pose :

- réséquer l'anastomose, les anses agglomérées ?
- refaire une nouvelle anastomose dans des tissus inflammatoires ?
- modifier l'anastomose alors qu'une nouvelle tranche gastrique a été amputée ?

Quelle technique opératoire acrobatique va-t-il falloir adopter sur un terrain dangereusement affaibli ? Aucune règle ne peut être établie à ce sujet. Le problème est délicat : on sait la gravité de l'intervention la fréquence des récidives de l'U. peptique à plus ou moins longue échéance, si l'on se borne à l'ablation de la zone ulcérée, M. le Dr BANZET dernièrement (après tant d'autres) rappelait toutes ces difficultés et demandait à la Société de gastro-entérologie, conseil au sujet d'un malade atteint d'ulcères à répétition dont le caractère rebelle devenait angoissant.

Certains ont obtenu de beaux résultats en variant la disposition de l'anastomose (gastro-duodénostomie.

D'après nos résultats obtenus dans les observations II et IV, la première intervention à tenter consiste à réséquer le moignon duodénal le plus loin possible vers la droite, sans toucher à la lésion de la bouche d'anastomose.

L'intérêt de cette thérapeutique nous paraît appréciable puisqu'il s'agit d'un geste opératoire essentiellement bénin simple dont le profit est immense, en regard des résultats obtenus par les différentes interventions utilisées dans ces cas.

3° On connaît encore la gravité des ulcères hauts situés de la petite courbure ou des faces. M. le Dr MOULONGUET insistait sur ce point très récemment. La gastrectomie totale est effrayante. La gastrectomie large emportant la région antro-pylorique, et complétée par l'ablation duodénale maxima, nous paraît tout à fait justifiée, en laissant l'ulcère en place.

L'opération de MADLENER-KELLING, délaissée sans raison valable, qui réalise cette manière de voir, a donné dans de telles conjonctures, des résultats très satisfaisants. Mais la résection ne porte que sur la région antro-pylorique et nous avons montré que la zone sécrétoire s'étendait jusqu'à la deuxième partie du duodénum. Aussi est-il nécessaire de réséquer le plus loin possible vers la droite.

4° Enfin, il nous paraît normal de rétablir la continuité physiologique du tractus digestif par la gastroduodénostomie type PÉAN-BILLROTHI ou KOCHER. Celle-ci augmente la solidité de la guérison. Elle devient plus facile à réaliser puisqu'il ne s'agit plus de réséquer la majeure partie de l'étoffe gastrique, mais la zone antro-pyloro-duodénale, dont nous avons vu l'importance physiopathologique.

OBSERVATIONS

Observation I. — M. B..., âgé de 34 ans, souffrait de l'estomac par périodes depuis 1941, quand, en janvier 1942, il perfore un U. gastrique. Une gastrectomie est alors pratiquée d'emblée.

De 1942 à 1943, tous les symptômes gastriques ont disparu. En janvier 1943, il souffre à nouveau de douleurs gastriques deux heures après les repas. Le diagnostic d'U. P. est porté. En octobre 1943, une seconde intervention est pratiquée. Elle consiste en une résection de la bouche, en une gastro-jéjunostomie de dérivation après jéjuno-jéjunostomie.

Cette intervention n'améliore pas le syndrome douloureux qui persiste.

Les douleurs intenses évoluent par poussées.

Nous voyons le malade pour la première fois en février 1944.

Les examens radiologiques montrent une image pseudo-lacunaire au niveau de la bouche d'anastomose, une niche ulcéreuse avec convergence des plis, une gêne à l'évacuation de l'estomac et de gros plis de gastrite.

Un traitement médical par la Laristine et la Paratyrone améliore transitoirement le malade.

Nous décidons l'intervention. Celle-ci est pratiquée (Dr. BERGERET) le 22 mai 1944.

Après ouverture de l'abdomen, on constate au niveau d'implantation gastro-jéjunale une anastomose complexe avec à son niveau un volumineux U. P. calleux. Mais nous constatons l'existence d'un moignon pylorique. L'intervention se borne à l'ablation de ce moignon.

L'examen histologique de celui-ci montre qu'il s'agit bien du bulbe, du pylore et d'un petit fragment d'estomac.

Aucun traitement médical n'est donné au malade. Celui-ci est revu en novembre, soit six mois après l'opération. Il ne souffre plus, a repris 14 kg.

Son chimisme gastrique après repas d'épreuve dans les résultats suivants :

H.....	0,4
F.....	0,2
C.....	0,9
A.....	1,5

Actuellement, la malade se plaint à nouveau de douleurs peu intenses,

sans qu'on puisse mettre en évidence un U. P. sur les clichés. Mais la bouche d'anastomose semble rétrécie, fonctionnant mal.

Cette résection simple du moignon antro-pyloro-duodénal a été pratiquée dans l'ignorance complète de quelques autres cas, en suivant la règle énoncée par la théorie acide.

A la suite de notre première observation et de la lecture des communications rapportant des faits semblables et que nous rapportons, nous avons abouti à la conclusion suivante :

L'ablation d'un moignon gastro-pyloro-duodénal suffit à faire cicatriser un U. peptique. L'U. P. est apparu parce que, du pylore et d'un fragment de petite courbure restés en place, est parti le réflexe (ou l'hormone) faisant sécréter les glandes en place du fundus.

Observation II. — Raoul MONOD faisait la communication suivante à l'Académie de Chirurgie, le 2 mai 1934.

« Un malade présente des crises douloureuses par gastrectomie incomplète pour U. perforé en décembre 1928. Il subit en mars 1929 une gastro-entérostomie.

« En juin 1930, section de l'estomac à droite à 2 cm., à gauche du sphincter pylorique, laissant subsister par conséquent un fragment antral, soit gastrectomie pour U. P.

« Douleurs à nouveau ; réintervention en novembre 1930 et en novembre 1931.

« En novembre 1933, gros amaigrissement, douleurs atroces.

« Réintervention pour la sixième fois.

« Ablation de ce qu'il restait d'antre et de la première portion du duodénum (La pièce enlevée ne montrait pas trace d'ulcère.)

« Ainsi ce petit cul-de-sac antral macroscopiquement souple et sain suffisait à entretenir des crises douloureuses intolérables. Son ablation a fait disparaître comme par enchantement les crises et depuis novembre dernier (1933) ce malade n'a plus jamais souffert et a récupéré 17 kg. Doit être considéré comme guéri ».

Observation III. — J. DOR faisait rapporter à l'Académie de Chirurgie, le 27 octobre 1943, la communication suivante :

« M. L. R., 28 ans, entre à l'hôpital de Marseille, en juillet 1938.

Depuis 18 mois, brûlures épigastriques très violentes une heure après les repas, durant 2 à 3 jours environ. Quelques vomissements après les repas, pyrosis, amaigrissement, bon appétit.

Examen : point vésiculaire net.

Radio : bulbe constamment mal imprégné ; pas de niche ulcéreuse visible (23 juillet 1938).

B. W. : négatif. Urines = 0.

Tubage duodénal = négatif après épreuve de Met. Lyon.

Radio de vésicule après tétraïode : pas de calculs ; on pense à une cholécystite et institue un traitement médical.

Persistence des douleurs qui deviennent à type ulcéreux. Laparotomie exploratrice, le 22 septembre 1938. Pylore et D1 sont fixés par une cicatrice ulcéreuse très étendue. Mobilisation impossible. Petit épiploon infiltré cache le bord de D1, noyau pancréatique de la taille d'un œuf.

Gastrectomie pour exclusion : on coupe l'estomac en amont du pylore et sans enlever la muqueuse on enfouit, avec quelque difficulté, la tranche de section antrale suturée au préalable, drainage au contact du moignon pylorique.

Suites opératoires bonnes.

Revue en mars 1939 (5 mois après) : crises douloureuses atypiques de l'hypochondre droit. Traitement médical. Radio : vésicule tétraïode normale.

Revu en août 1939 : mêmes douleurs, sous-hépatiques. Radio du moignon gastrique d'aspect normal. Bon fonctionnement de l'anastomose. 1^{re} anse jéjunale dilatée.

Entre août 1939 et février 1941 : va bien.

En décembre 1939, syncope, hématemèses, mælena.

Radio : la 1^{re} anse jéjunale est précédée d'un étranglement suspect. Sort en janvier 1940.

Hospitalisé en avril 1940 à Lyon pour douleurs gastriques.

D^r BALLIVET donne l'observation suivante :

Douleurs à type d'U. perforé, sans contracture, perforation couverte, anémie, amaigrissement.

Weber : + + + +. ACIDITÉ gastrique : totale = 2, 92,
libre = 1, 82.

Radio : volumineuse niche avec bulle d'air se superposant sur la tranche de gastrectomie.

Intervention : adhérences, estomac normal ; U. P. géant sur la bouche d'anastomose (Polya), adhérent au transverse, à fond pancréatique. Libération du transverse de l'anastomose. Résection en tissu sain, anastomose intestinale termino-terminale, anastomose gastro-jéjunale en aval de la précédente (Finsterer en 3 plans), pas de drainage.

Examen histologique : pas d'éléments dégénérés. Suites simples.

Retrouvé par DOR en février 1941. Admis d'urgence avec le diagnostic hésitant de perforation d'U.

La veille, crises douloureuses épigastriques avec vomissements acides (cela se produisait depuis quelques mois).

Radio : petit moignon gastrique, bouche d'anastomose de fonctionnement normal, l'anse jéjunale dilatée sans striction. Mais nouvelle crise très violente.

Intervention n° 3 le 4 mars 1941 : moignon pyloro-duodéal adhérent au foie. Libération de ce moignon au niveau duquel on ne trouve plus aucune trace d'U. Exérèse. Examen de la bouche gastro-jéjunale satisfaisant. Bonnes suites.

Revu deux ans après : ne souffre plus. Etat floride.

Observation IV. — M. R..., âgé de 36 ans, boulanger, commence à souffrir, en 1930, de l'estomac, particulièrement 1 heure ou 2 après le repas du soir, pendant huit jours, lorsque survient brusquement, en plein travail, une douleur atroce « à tomber par terre ». Traité par la morphine, les douleurs s'atténuent progressivement en 15 jours.

Depuis cette première poussée jusqu'en 1943, il supporte tous les 2 ou 3 mois des douleurs gastriques par crises, bien calmées par le Bi. Aux armées, en 1939, un examen radiologique est pratiqué lors d'une crise plus violente, et le diagnostic d'ulcère de l'estomac est porté, pour lequel M. R... est réformé temporaire pour une durée de six mois. Par la suite, les crises se reproduisent sans provoquer d'amaigrissement.

C'est à l'occasion d'une poussée douloureuse que le malade consulte à l'hôpital Tenon en février 1944. On porte le diagnostic d'ulcère duodénal à opérer. L'intervention est pratiquée à L'Hôpital Laënnec le 17 mars, par le Dr MEILLÈRE, qui donne le compte rendu suivant :

« Gastro pyloréctomie pour exclusion, laissant en place l'U. duodénal dont l'extirpation aurait été extrêmement difficile ».

Pendant un an, les douleurs disparaissent. Le malade ressent parfois une sensation de ballonnement, mais il observe peu.

En mars 1944, les douleurs surviennent à nouveau, intolérables, sans horaire fixe, accompagnées d'une fatigue telle que le malade ne peut faire 100 mètres à pied.

Nous le voyons pour la première fois le 20 août 1944. A ce moment, les radios montrent une tache suspendue au-dessous de la bouche d'anastomose, sans qu'il soit permis de dire s'il s'agit vraiment d'un U. P.

Le traitement par « Histamyl Plé D. l'améliore très passagèrement, et nous le revoyons en octobre, souffrant à nouveau de douleurs extrêmement violentes. L'amaigrissement est considérable. De nouvelles radios sont faites sur lesquelles on porte le diagnostic d'U. peptique.

Nous demandons au Dr BERGERET d'intervenir, ce qui est fait le 26 octobre.

Nous constatons la présence d'un U. jéjunale au niveau de la commissure inférieure de l'anastomose gastro-jéjunale.

Le geste opératoire se borne à l'ablation d'un moignon duodénal restant.

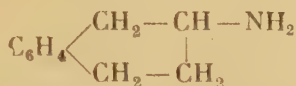
Dès le lendemain, toute douleur a disparu chez ce malade opéré en pleine crise. Aucun traitement n'a été suivi depuis, volontairement. M. R. n'a jamais ressenti le plus petit malaise, il a repris 10 kg. de poids. La radio ne montre plus d'image suspecte au niveau de l'anastomose le 1^{er} décembre 1944.

Le tubage pratiqué à ce moment ne ramène pas de liquide à jeun, et nous avons les résultats suivants :

	1/4 d'h.	1/2 h. après test à l'histamine
Volume	12,5 cc.	40 cc.
pH.	1,5 —	2 —
HCl libre.....	2,26 —	1,53 —
Acidité totale.....	2,48 —	1,67 —

Revu en avril 1945 ; a repris son travail depuis 3 mois. M. R., va tout à fait bien.

Et voici l'expérimentation très curieuse réalisée par ELLIOTT (en 1914). Etudiant la physiologie de la fièvre par l'action de tétrahydro B naphthylamine de formule :



il eut la surprise de voir apparaître chez ces animaux en expérience, des U. G. D. aigus, avec une telle régularité et une telle rapidité que des séries d'observations furent faites.

Le tétrahydro-B-naphtylamine administré au chat provoque une « vidange » de l'adrénaline des capsules surrénales. Cette perte est obtenue indirectement par des influx nerveux par l'intermédiaire des splanchniques, en même temps la drogue cause un état d'alarme et de colère psychique. Aussi semblait-il que la perte d'adrénaline fût due à cet effet émotionnel.

Sur le cobaye, la drogue provoque une angoisse faible, de la fièvre, et apparition d'U.

Expériences. — La drogue « B-tétra diluée à 1 p. 100 dans solution de Ringer ou dans sérum physiologique, par refroidissement on obtient une solution jaune, qui lentement fonce et dépose un précipité brun dans les jours qui suivent.

La solution fraîche est injectée en S. C. au niveau de l'abdomen. Pas de douleur locale, mais en 10' effets toxiques généraux. Hirsutisme, dilatations oculaires, agitation, remuant la tête de haut en bas. Plus tard, mouvements convulsifs, paralysie partielle des jambes. Pas d'asphyxie d'origine bronchique. A une dose plus forte, paralysie plus étendue et mort en quelques heures (2 à 4 cl. de sol. à 1 %).

A une dose convenable, ces phénomènes se résolvent et le cobaye semble à nouveau parfaitement normal. Tué à ce moment, on trouve des U. gastriques aigus dans tous les cas.

Les ulcères. — A développement extrêmement rapide. Ils apparaissent de 1 à 2 h. après l'injection. Il apparaît des taches congestives pourpres à l'extérieur. A l'intérieur, le dommage ressemble à celui causé par l'ingestion d'un acide corrosif. Erosion hémorragique entourée d'une zone grisâtre, sans hémorragie.

On en trouve toujours sur l'estomac, et d'une manière tout à fait occasionnelle sur le duodénum, le côlon, le cæcum, où la muqueuse

reste intacte. La lésion est causée par l'extravasation du sang à partir des veinules.

A l'estomac, on ne note pas de thrombose des veines de la sous-muqueuse, mais les cellules de la muqueuse sont détruites, endommagées sur une superficie bien plus grande que le pl. hémorragique.

Les noyaux sont malades, avec inclusions bleues par hématoxyline et vacuoles. Plus profondément, cellules normales ; entre celles-ci et les précédentes, les « tubules gastriques » sont détruits.

On n'a pas observé de lésions plus profondes.

Au bout de 24 heures : œdèmes, autour du tissu de nécrose. La localisation siège surtout sur la grande courbure et le fundus.

3 jours : tissu de cicatrisation ; une pellicule de cellules recouvre un U. de 2 cm. de diamètre. La réparation des glandes se fait ensuite du fond vers la surface, plus lentement (20 jours).

Si l'U. devient peptique, l'inflammation provoque la congestion des vaisseaux. Leucocytose locale. Par endroits, épithélium de réparation, mais de croissance difficile.

La musculaire muqueuse peut être détruite, et l'U devient plus profond. Chez le cobaye, la perforation n'a pas lieu, car l'épiploon adhère et réagit. On note des hémorragies surtout au début.

La réparation, dans les cas non infectés, est faite totalement en 20 jours. Les injections répétées de B tétra forment de nouveaux U. et une extension en profondeur des U. précédents. Mais sans cela, on ne note pas de tendance à la chronicité. L'animal gestant avorte, sauf dans certains cas, où des U. gastriques furent notés alors que les fœtus ne présentaient aucune lésion gastrique.

La rapidité est un facteur très favorable à l'étude. La lésion commence à la surface épithéliale. Bien que l'estomac du cobaye ne contienne pas de mucus (1), la couche sous-jacente est protégée par les glandes en tubes.

La drogue est injectée dans la circulation (en vue des hémorragies qui peuvent se produire partout), et il n'y a pas de raison de croire qu'elle est excrétée spécialement dans l'estomac.

Mais sa présence dans les humeurs diminue la vitalité de la membrane muqueuse gastrique, à un tel point qu'elle peut être digérée par le suc gastrique. Des zones dévitalisées s'observent aussi dans le duodénum et l'intestin. Mais là on ne voit pas d'U., car il n'y a plus de suc gastrique.

Cette expérience a de la valeur, car, au point d'injection, on ne note pas de nécrose ni de modifications d'aucune sorte.

(1) Il est sécrété par des cellules spéciales au fond dans la glande en tube (semblables aux glandes de Brunner du duodénum).

La nécrose ne commence pas entre les glandes en tubes par où est sécrété le suc gastrique, mais à la surface, absolument comme dans les nécroses *post-mortem*. Il est clair que la nécrose de surface est due à l'action corrosive du suc gastrique.

Contrôle. — On expérimente sur des paires de cobayes, 2 cobayes sont injectés avec des doses semblables de B tétra, mais l'un mange avant et après l'injection, l'autre reste à jeun. Le lendemain, ils mangent tous les deux. Ils sont tués le 2^e jour.

Dans chaque cas, l'animal alimenté a des lésions très importantes, tandis que les « cochons d'Inde » à jeun ne montrent pas d'U.

Ceci renforce les idées de BOLTON (*Q. J. Med.* 1911-12, p. 429) qui considère que l'U. est dû à l'action corrosive de HCl sur une partie déficiente de la muqueuse, celle-ci étant atteinte par nécrose, hémorragies interstitielles, inflammation des follicules clos.

Son expérimentation a été faite avec une gastro-toxine spécifique contenue dans du sérum immunisant. Il conclut à la fréquence de la guérison rapide chez l'homme, sauf dans les cas de complications de l'U. aigu (perforation, hémorragie) et de ceux où la septicité et des circonstances défavorables entraînent à la chronicité.

B. tétra fournit l'analogie avec l'U. aigu chez l'homme qui peut éclater sur un estomac absolument sain, comme le résultat de processus qui, quelque part dans le corps, concourent à la formation de substances toxiques (fièvres infectieuses, plaies infectées). Ces U. se forment rapidement. Prouvant qu'il n'y a pas d'infection de leur surface, ils guérissent également rapidement.

Dans la grande majorité des cas, ils passent inaperçus de la clinique, sauf s'il existe des complications. Il en est de même chez le cobaye avec le B. tétra.

Cette drogue injectée n'importe où sous la peau est absorbée et diminue la vitalité des cellules gastriques, à un tel point qu'elles peuvent être ensuite digérées par le suc gastrique, s'il en existe un peu libre dans l'estomac. A plus forte raison, puisque l'U. est formé en une heure ou deux après l'injection. Est-il hors de propos de l'imputer à l'infection microbienne ? On a imputé depuis Virchow l'U. à des mécanismes modifiant la circulation (embolies minimes, spasmes vasculaires, anémie localisée). Ce n'est pas défendable avec B. tétra, car celui-ci ne produit pas d'augmentation de pression sanguine, pas de spasmes, la dévitalisation est trop rapide. Les hémorragies capillaires sont nombreuses avec ce produit, mais leur apparence suggère une cause toxique plus qu'embolique. D'autant plus que la première manifestation est l'apparition d'une fine membrane blanche, due à une modification de l'épithélium et au-dessous d'elle, non pas des hémor-

ragies, mais une stase. On ne peut pas dire avec certitude que les cellules gastriques sont modifiées en premier lieu par la toxine, ou que les dégâts résultent de la modification apportée dans la circulation capillaire.

Chez le chat et le lapin, la drogue ne fait rien.

CONCLUSIONS

1° Nous pouvons affirmer en nous appuyant sur une observation personnelle, que la résection d'un petit moignon duodéno-pyloro-prépylorique a entraîné depuis quinze mois la guérison d'un ulcère peptique survenu après gastrectomie.

2° Nous pouvons affirmer en nous appuyant sur une seconde observation personnelle, que la résection du bulbe duodénal a entraîné, depuis huit mois, la guérison d'un autre ulcère peptique après gastrectomie.

3° Nous croyons pouvoir admettre, en nous appuyant sur ces deux faits, que, dans la gastrectomie pour ulcère, c'est la *Duodénectomie* qui joue le rôle essentiel.

4° En nous servant de ces deux observations quasi expérimentales, nous avons essayé de pénétrer plus avant dans la pathogénie de l'ulcère

5° Il ressort de très nombreux travaux expérimentaux entrepris chez l'homme et chez l'animal, que les glandes de Brunner du bulbe et de la deuxième partie du duodénum sécrètent des substances qui régulent la sécrétion gastrique. Ces travaux ont mis en évidence la production d'autres substances toxiques qui provoqueraient l'ulcère.

6° Par ailleurs, il a été possible d'isoler des urines de l'homme sain un extrait obtenu à l'état de pureté qui semble neutraliser l'action toxique de la sécrétion duodénale. Cet extrait ne se retrouve pas dans l'urine des malades atteints d'ulcère. Il a été employé avec des résultats intéressants chez ces malades.

7° Nous pouvons envisager la pathogénie de l'ulcère gastro-duodénal de la manière suivante :

Sous l'influence d'un facteur physique ou humoral provoquant un déséquilibre du système nerveux végétatif, la substance toxique duodénale est sécrétée en excès, la neutralisation par l'hormone antitoxique est, d'emblée, insuffisante. Il en résulte un ulcère qui présente, de suite, son maximum lésionnel. Puis, la sécrétion de la substance

antitoxique augmentant, celle-ci neutralise le toxique duodénal, d'où la guérison spontanée.

La localisation de l'ulcère s'explique par l'action corrosive du suc gastrique chlorhydropeptique sur les zones alcalines de l'estomac et du duodénum. Ce qui explique, de même, la fréquence de la localisation sur la petite courbure de l'estomac et sur le bulbe duodénal. Par ailleurs, l'ulcère est favorisé par un trouble simultané de la protection par le mucus.

8° Quelle que soit la valeur de la théorie pathogénique que nous proposons, nous pouvons, d'après les résultats obtenus dans nos deux observations, aboutir aux conclusions pratiques suivantes :

a) Au cours d'une gastrectomie, ne jamais laisser l'ulcère duodénal en place. Si son ablation est impossible dans un premier temps, il est obligatoire de la pratiquer dans un second temps ;

b) En cas d'ulcère peptique sur une bouche d'anastomose gastro-jéjunale, avant toute autre intervention, il faut, si le bulbe est en place, le réséquer ;

c) Enfin, dans les cas d'ulcères de la petite courbure gastrique ou des faces de l'estomac — haut situés — où l'ablation de la lésion entraîne une mortalité élevée, il nous paraît tout à fait justifié de pratiquer une gastroduodenectomie, en laissant l'ulcère en place.

Vu : le Président de la thèse,

A. LEMIERRE.

Vu : le Doyen,

A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABADIE. — *Presse méd.*, 11 fév. 1939, p. 219.
- ABRAMSON. — *Arch. Méd. Scand.*, 77-77, 1931.
- ADRIANOPOULOS. — U. P. après résection pour exclusion. Thèse Paris, 1937.
- ALBOT (Guy), BEAUJART, YEN. — Soc. de Gastro-Entér. Séance du 6 juillet 1943.
- ALESSANDRI. — Pathogénie et trait. de l'U. P. post-opératoire. *Bruxelles méd.*, 22 mai 1932.
- ALSTEAD. — *Lancet*, 2, 420, 1941.
- ALVAREZ WALTER. — Trends in the surgical treatment of U. *Gastroentero*, 3, 251, 1944.
- AMELINE. — A propos de la gastrectomie pour exclusion. *Mém. Ac. Chirurgie*, t. 69, n° 33, p. 601-605. Discussion de MM. WELTI, CHARRIER.
- ANONYMOUS. — Some problems of gastric secretion. *Brit. Med. Jour.*, p. 175, 1939.
- ARON. — Recherches sur l'ulcère expérimental. Thèse Strasbourg, 1933.
- ARTHUS. — *Précis de Physiologie*, Masson, 1927.
- ASK UPNARK. — Contr. to the neurogenic conception of the pathogenesis of P. U. *Acta chir. Scandinavica*, t. 82, p. 336.
- Further observ. on the pathogenesis of P. U. *Acte Med. Scandinavica*, t. 103, t. 280-319.
- BABKIN. — La sécrétion externe des glandes digestives, 1^{re} éd., 1910.
- Effect of parathyroid hormone in gastric secretion in the dog. *Rev. of Gastroent.*, 7, 373, 1940.
- *Rev. gastroenterology*, 7 (5), 375, 1940.
- BAGGIO. — Influence de la résection pylorique sur la production de l'U. jéjunale. *Ann. Ital. Chir.*, année n° 2, fasc. 2, 1923.
- BALFOUR. — U. récidivants après gastrectomies partielles. *Ann. Surg.*, 88, 548, 1928.
- Gastrectomie partielle pour U. G. J. J. *Annales of Surgery*, mars 1924.
- Partial duodenectomy for bleeding U. D. U. *Proc. of the Staff Meet of Mayo Clinic*, 4, 25, 23 janv. 1929.
- BANCAUD (Eugène). — Contribution à l'étude des indications et de la technique de la gastrectomie après échec de la gastro-entérostomie. Thèse Paris, 1941.
- BASTOS ANSART. — Contribution expérimentale à l'étude des U. G. D. *Los Progresos de la Clinica*, 41 (4), avril 1933.
- BAUN. — Sur le traitement opératoire de l'U. P. *Zentral f. Chir.*, 48, 17, 1921.
- BEATTIE. — *Journ. of Physiology*, 1934.
- BEAUFILS (J. Charles). — Résultats fonctionnels de la gastrectomie totale. Thèse Paris, 1943.
- BELLIN (André). — Les gastrites ulcéreuses. Etude anatomo-clinique et endoscopique. Thèse Paris, 1941.
- BERGERET, CAROLI. — Résultat de la gastrectomie et de la gastro-entérotomie dans le traitement de l'U. *Presse médicale*, 21 oct. 1931.

- BERK, THOMAS, REHFUSS. — *Arch. Int. Med.*, 70, 6, p. 959.
— *Am. J. Physio.*, 136, 3, mai 1942.
- BLOOMFIELD. — *Am. Jour. Dig. dis.*, 6, 700, 1939.
- BOLDYREFF. — Self regulation of the acidity of gastric contents and the real acidity of the gastric juice. *Quarter. Journ. Exp. Physiologic*, 1914, t. 8, 1.
- BOLER, RIGGS. — *Jour. Am. Med. Ass.*, 115, 1771, 1940.
- BOLTON. — *Quart. J. Med.*, 1911, p. 429 et 1912, 44, 379.
- BONNEMAISON (Raymond). — Les lésions névritiques dans l'U. de l'estomac. Thèse Paris, 1925.
- BOUCHUT-FROMENT. — *A. Mal. App. Dig.*, 22, 353, avril 1932.
- BORJE UYNAS. — The part played by the pyloric region in the cephalic phase of gastric secretion. *Acta physiologica scandinavica*, V, 4, suppl. 13, 1942.
- BOTTIN (J.). — *Revue Belge Sciences Med.*, 11 (4), 125, 1939.
- BRAITHWAITE. — *Brit. Jour. Surg.*, 11, 7, 1923.
- BRÉCHOT. — Thèse Paris, 1909.
- BRENCKMANN. — Contribution à l'étude de l'histo-physiologie de la muqueuse gastrique en rapport avec l'élimination de l'acide chlorhydrique. Thèse Strasbourg, 1929.
- BROAD BERMAN. — Traitement de l'U. expérimental selon Mann Williamson par l'hormone gonadotrope B.
- BROAD et SLUTZKY. — *Am. Jour. Dig. Dis.*, 8, 469, 1941.
- BRULÉ, HILLEMAND, GILBRIN, COLLANDRY. — U. de la 2^e partie du duodénum. *Arch. Mal. App. Dig. et Nut.*, t. 29, n° 8, 1939, p. 846-854.
- BRULÉ, HILLEMAND, LOUPIAS. — Résultats éloignés des gastrectomies pour U. duodénal. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, année 56, 14 février 1940.
- BRUN. — Pathogénie de l'U. G. *Acta Med. Scand.*, t. 110, f. 45, p. 416, 30 avril 1942.
- BRUNEMEYER CARLSON. — Contribution to the physiology of the Stomach. *Am. Jour. Phys.*, 36, 191, 1914-15.
- BUY (Henri). — Considérations sur l'U. P. Thèse Toulouse, 1939.
- CABY. — Thèse Paris, 1937.
- CAMPICHE (Paul). — Causes and treatment of P. U. *Amer. Jour. of Dig. Dis. and Nut.*, 1937-38, t. 4, p. 250.
- CARD. — *Am. Jour. Dig. Dis.*, 8, 47, 1941.
- CARLSON. — Contribution to the physiology of the Stomach. *Am. J. Physio.*, 45, 81, 1918.
- CARLSON et LITT. — Studies on the visceral nervous system on the reflex control of the Pylorus. *Arch. Inter. Med.*, 33, 281, 1924.
- CARR FOOTE. — The genesis of U. P. U. in dogs following ligation of the common bile ducts. *Surg. Gyn. Obst.*, 72, 198, 1941.
- CHAGOVITCH, VICHNJITCH PUTILINE. — Les glandes surrénales et l'U. expérimental de l'estomac et du duodénum. *Journ. de Physiol. Gener.*, t. 32, n° 1, mars 1934, p. 74.
- CHARRIER (Jean). — Etiologie et traitement de l'U. P. gastro-jéjunal post-opératoire. *Bull. gén. de Thérapeutique*, t. 185, n° 3, 1934.
- CHENEY. — Vitamine antiulcère. *Arch. Int. Med.*, 70, 4, p. 532.
- CHIRAY. — *Arch. Mal. App. Dig.*, p. 289, 1941.
- CHRISTOPHE. — Etiologie de l'ulcus récidivant. *Mal. de l'app. dig.*, juin 1922, p. 233.
- COBB. — Les U. P. du diverticule de Meckel. *Ann. of Surgery*, 103, 747, 1936.
- COMROL. — Association de tumeurs pituitaires et d'U. *Ann. Journ. Méd. Sc.*, n° 4, oct. 1933.
- 37^e Congrès de Chirurgie, 1928.

40^e Congrès français de Chirurgie, Paris, 1931.

CONNELL (F. G.). — Un cas d'U. P. après gastro-entéro. pour sténose congénitale. *Surg. Gyn. Obst.*, t. 69, n° 3, sept. 1939, p. 287-291.

— Problèmes de l'U. P. rebelle. *Jour. de Chir.*, t. 56, n° 3, Sept. 1940, p. 193.

COOPER. — The cause of death in high obstruction. *Arch. Surg.*, p. 918, 1928.

CORMATY. — U. grande courbure. Thèse Marseille, 1935.

COURTADE, GUYON. — Influence toni-excitatrice du grand sympathique sur les muscles circulaires du duodénum. *Soc. de Biologie*, 61, 176, 1906.

CUSHING. — P. U. and the Interbrain. *S. G. O.*, t. 55, 1^{er} juil. 1932.

DAHL. — Sur la pathogénie de l'U. *Arch. Mal. App. Dig. et Nut.*, t. 10, n° 8, avril 1920.

DAVIES (Daniel) et WALES (M. D.). — Some observations on P. U. *The Lancet*, t. 14, p. 520, 7 mars 1936.

DAVIES et WILSON. — *The Lancet*, 1937, 2, 1933.

DE VADDER. — Thèse Paris, 1927.

DELORE. — U. récidivant post-opératoire, dit U. peptique. *Jour. de Chir.*, avril 1925, p. 385.

DELORE et CREYSSSEL. — Un cas d'U. P. après gastrogastrostomie, t. 25, n° 4, avril 1925.

DELORE et BRÉCHET. — Double U. P. après gastrectomie pour exclusion. *Lyon médical*, 9 janv. 1930.

DELORE, GABRIELLE. — U. récidivant après gastrectomie. Discussion de ROCHET. *Lyon chir.*, 1936, p. 329.

— Considérations générales sur les U. P. post-opératoires ou U. récidivants et leur traitement. *Presse médicale*, an. 45, n° 71, 4 sept. 1937.

DELORE, MILLET (Guy), VACHEY. — Formes multiples et récidivantes de l'U. *J. Lyon chir.*, 1925.

DELORE, DUCROUX. — Les U. conjugués du pylore et de l'estomac. *Presse méd.*, 7 août 1926.

DELOYERS. — Le traitement de l'U. G. D. humain (bases clin. et exp.) *Arch. Mal. app. dig. et Nut.*, t. 23, n° 9, nov. 1933.

DEL VALLE. — Stase duodénale dans l'U. de l'estomac et du duodénum. *Revue Soc. de Méd. Int.*, 2, 239, 1925.

DE MARTEL, GUILLAUME. — Sur certaines complications post-opératoires en chirurgie nerveuse. *Journ. Méd. français*, 10 oct. 1931.

DEMISLEAU (Tunis). — U. de la 2^e partie du duodénum. *Arch. mal. app. dig. et nut.*, t. 29, n° 8, 1939, p. 856-863.

DENIS. — *Lyon chir.*, séance du 4 fév. 1937.

DIAS ANNES— Anémie et gastrectomie. *P. méd.*, p. 441, 1938 ; *Arch. Mal. app. dig.*, janvier 1938.

DOR. — U. D., résection pour exclusion, échec. *Ac. de Chir.*, séance du 27 oct. 1943.

DRAGSTEDT, MC CLINTOCK, CHUN. — Extirpation of the duod. *Am. Jour. Physio.*, 46, 584, 1918.

DRAPER. — *J. Am. Med. Assoc.*, 67, 1080, 1916.

DRAPER, MAURY. — *Surg. Gyn. Obst.*, mai 1906.

DUCROUX. — Thèse Lyon, 1926.

DURANTE. — *Surg. Gyn. Obst.*, 22, 399, 1916.

DUVAL (Jean). — Gastrectomie (technique). Doin et C^{ie}, mars 1934.

DUVAL, ROUX. — Rôle de l'état infectieux de la paroi gastrique dans les troubles consécutifs à la G. E. *Soc. de Chir.*, 3 mars 1926.

DUVAL, ROUX, MOUTIER. — Infection dans les U. G. D. *Presse méd.*, 3 janv. 1925, p. 3.

DUVAL, ROUX. — Notes sur les causes de l'intoxication duodénale. *Arch. Mal. app. dig.*, 18, 883, 1928.

DWYER. — *Radiology*, 36, 217, 1941.

DESPLAS. — *Arch. Mal. app. dig.*, 1929, p. 321.

EBERLING. — Primary P. U. *Ann. Surg.*, p. 857, 1932.

EDKINS. — Sécrétion gastrique. *Amer. Jour. Physiology*, an. 1909, 38, 264 ; an. 1906-1909-10.

EINHORN. — Etude de 1.000 récidives (Influence des saisons, etc.). *Amer. Journ. of Med. Science*, février 1930, t. 169, p. 259.

EISBERG, DRAPER. — *Jour. Am. Med. Ass.*, 18 novembre 1918.

ELLIOTT. — Experimental formation of acute J. U. *Quater J. Med.*, 7, 119, 1913-14.

ENCYCLOPÉDIE MÉDICO-CHIRURGICALE. — Gatellier et Billet ; 9020-21 ; U. G. D. et P. Oberling, 9022 (Ana. Path.).

ENDEL. — Aspiration duodénale continue. Thèse Paris, 1944.

ENDERLEN, ZUCKSCHWERDT. — Le rétablissement de la sécrétion du suc gastrique après résection de l'antre et du pylore. *Deutsch. Zeit. für Chir.*, t. 232, p. 290, 1931.

FARBMAN, SANDWEISS, SALTZSTEIN. — *Am. Jour. Dig. Dis.*, 6, 702, 1939

FAULEY. — *Arch. Int. Méd.*, 67, 563, 1941.

FINSTERER. — A propos de l'exclusion duodénale dans la résection de l'estomac. *Ac. de Chir.*, 9 mars 1938, p. 421.

— *Arch. für Klin. Chir.*, 130 (1), 1922.

— *Surg. gyn. Obst.*, 68, 334, fév. 1939.

FLOREY. — Secretions of the intestine. *Physiol. Rev.*, 21, 36, 1941.

FRIEDMANN. — Résultats éloignés de l'opération radicale pour U. G. D. In *Jour. de Chir.*, mai 1928.

FRIEDMANN. — *Zentr. f. Chir.*, 23 avril 1932.

— La lutte autour du pylore. *Zentr. für Chir.*, 61, 2658, nov. 1934.

— Deux observations. *Zentr. für Chir.*, t. 61, p. 2658, 1940.

FRIEDMANN, PATTERSON, SANDWEISS. — Effects of I. V. injections of urin extracts on gastric motility. *Gastroenterology*, 1 (11), 1049, 1943.

FIDDIAN GUN. — U. D. récidivant après pyloréctomie. *Brit. Jour. Surg.*, 17, 555, janvier 1930.

GATELLIER. — Gastrectomie ou gastroentéro. *Mém. Ac. Chirurgie*, t. 68, nos 22-23, p. 322-24.

Mc GEE, EMERY. — Factors influencing digestion in the jejunum. *Am. Jour. Dig. Dis.*, 7, 462, 1940.

GELAS. — Thèse Lyon, 1919.

GÉRARD. — *J. Am. Med. Ass.*, 4 nov. 1923 et 79 : 1581, 1922.

GOLDEN. — *Radiology*, 36 : 262, 1941.

GOLDBERG. — Contribution à l'étude de l'U. P. post-opératoire. Thèse Montpellier, 1934.

GOSSET, BINET, PETIT-DUTAILLIS. — *J. Chir.*, 35, 321, 1930.

GORDON. — *Am. J. Med. Sc.*, 202, 423, 1941.

GOULLIoud. — Lyon chir., 1928, p. 526. *Lyon chir.*, séance du 2 avril 1936, p. 605.

GRANT. — The relation of Ca content to acidity and buffer value of gastric secretions. *Am. J. Physio.*, 132, 467, 1941.

GRAVER. — Effets combinés et séparés de la bile, de la sécrétion pancréatique et du traumatisme dans l'U. P. expérimental. *Archives of Surgery*, t. 1, 833, 1935.

- GRAY. — The pathology and symptoms of D. U. *Brit. Med. Jour.*, 1, 1040, 1924.
- GRAY, IVY. — Urogastrone. *Am. Jour. Dig. Dis.*, 7, 513, 1940.
- GRAY, WIECZOROWSKI, IVY. — Inhibition of gastric secretion in man with Urogastrone. *Am. Jour. Dig. Dis.*, 7, 515, 1940.
- GRAY, CULMER, WELLS, WIELZOROWSKI. — *Am. Journ. Physio.*, 134 (3), 623, 1941.
- *Endocrinology*, 30, 129, 1942.
- *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 43, 225, 1940 et 46 (4), 691, 1941.
- GUEULETTE. — A propos de la gastrectomie pour exclusion. *Mém. Ac. Chirurgie*, t. 70, nos 6-7-8, p. 54-58.
- GUTMANN, ARNOUS. — Diagnostic précoce de l'U. P. *Soc. de Gastro-entéro.*, séance du 12 nov. 1935.
- GUTMANN. — Syndromes douloureux de la région épigastrique, t. 2, 2^e éd., 1936.
- GUTMANN, Monique PARTURIER, LANNEGRACE, DEMOLE. — A propos du traitement médical des ulcères. *Arch. mal. app. dig.*, 22, 189.
- GUTOWSKI. — *Soc. de Biol.*, Paris, 91, 1346, 1924.
- VON HABERER. — *Arch. f. Klin. Chir.*, 117, 1921.
- VON HABERER. — Mes opérations correctrices à la suite d'interventions antérieures portant sur l'estomac et le duodénum à l'exclusion du cancer, 63^e Congrès allemand de Chir., *Arch. Klin. Chir.*, 12 sept. 1939, t. 196, p. 304-322.
- HADEN, ORR. — *Journ. Exp. Méd.*, mars 1923.
- HADEN. — *Journ. Exp. Med.*, 38, 55, 1923 et 39, 321, 1924.
- HANSWIRTH, SILBERSTEIN. — Pathologie du duodénum. *Med. Klin. Berlin*, 24, 1795, 1928.
- HARTMANN. — Ulcères de Cushing dans les brûlures expérimentales. *Ann. of Surgery*, 121 (1), 54, janv. 1945.
- HAYON. — Thèse Paris, 1929.
- HENK. — *Centrablatt f. Chir.*, 25, 753, 1898.
- HOCHREIN et SCHLEICHER. — U. P. et angine de poitrine. *Munschener medizinische Wochenschrift*, t. 88, n° 12, 21 mars 1941.
- HOUDARD. — Rapport sur l'U. double du D. Duodénopylorectomie. *Soc. de Chir.*, 27 juin 1928.
- HUNTZ. — Méthodes courantes du traitement de l'U. P. *Surg. Gyn. Obst.* t. 70, n° 2, 15 février 1940.
- HILLEMAND. — Orientation actuelle du traitement des ulcères gastro-duodénaux. *Annales médico-chirurgicales*, 1, 20, 15 oct. 1936.
- HUNTS, HASSELWOOD. — *Am. Heart. Jour.*, 20, 743, 1940.
- IHRE. — *Act. Med. Scand. Suppl.*, 95, 1938.
- IVY. — Some recent developments in the physiology of the stomach and intestine which pertain to the management of P. U. *Bull. New-York Acad. Med.*, 20 (1), 5, 1944.
- Internal secretions of the gastrointestinal tract. *J. Am. Med. Assoc.* 117 (2), 1013, 1941.
- *Am. J. Phys.*, 74, 637, 1925.
- JABOULAY. — Thèse de la gastro-duodénostomie. *Arch. provinciales de Chir.*, 1892, 1, 55.
- JARRY. — Thèse Paris, 1937.
- JONES (R. D.). — U. J. multiples après gastrectomies partielles. *Proc. Staff. Met. Mayo. Clinic.*, 2, 181, août 1927.
- JONES. — *Revue de gastro-entérologie ; Archives internal. Méd.*, pl. 66, n° 4.

- JUDD. — *S. G. O.*, juillet 1927.
- JUNET, ROBERT. — U. G. D. et syndromes coronariens. *Helvetica Med. Acta*, 11, 75, 1944.
- KAJ, ROHOLM. — Résultats des résections circulaires dans le traitement des U. G. D. *Acta Chir. Scand.*, V, 73, janv. 1934.
- KARR, ABBOTT, MILLER, HOFFMANN. — Concentration and movement of glucose solutions in the stomach and duod. *Am. J. Med. Sc.*, 200, 524, 1940.
- KEARNEY. — *Jour. Clin. Investigation*, 20, 221, 1941.
- KEETON. — *Am. Journ. Phys.*, 37, 481, 1915.
- KEETON, CONNERLEY. — *Arch. Path.*, 31, 285, 1941.
- KELLER. — Thèse Strasbourg, 1938.
- KELLOG. — The duodenum, 1933.
- KELLY. — Recurrent peptic ulceration. *Lancet*, 1, 1, 1939.
- KIRSNER, PALMER. — Effects of various antiacids on the hydrogen ion concentration of the gastric contents. *Am. J. Dig. Dis.*, 7 (3), 85, 1940 et *J. A. M. A.*, 116, 384, 1941.
- KLEIN. — Left Vagus section and partial gastrectomy for D. U. with hyperacidity. *Ann. Surg.*, p. 65, 1929.
- KNULIN (Jean). — Contribution à l'étude de l'U. P. expérimental. Thèse Strasbourg, 1932.
- KOHLER, FLECKENSTEIN. — Traitement de l'U. par le percortène. *Deutsch. Med. Woch.*, 8 mars 1942.
- KOMAROV. — Studies on gastrin. *Revue canadienne de Biologie*, p. 377, 1942.
- KOMAROW, KRUEGER. — Hydroxide gel on gastric secretion. *Am. Jour. Dig. Dis.*, 7 (4), 170, 1940.
- KOVTOUNOVITCH. — Traitement de l'U. P. de l'estomac et du jéjunum. *Jour. de Chir.*, t. 52, n° 6, déc. 1938, p. 812.
- KUNTZ, HASELWOOD. — *Am. Heart. Jour.*, 20, 743, 1940.
- LAHEY. — U. jéjunal et G. J. *Sc. Clin. N. America*, 8, 45, 1928.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Système nerveux intrastomacal. *Arch. Mal. app. dig.*, 1924, p. 1-45.
- LAMBLING, BRISSY. — *Acad. de Chir.*, séance du 2 déc. 1948.
- LANDAU. — Sténose duod. Synd. sérologique toxique. *Arch. mal. app. dig.*, 18, 33, 1928.
- LANDBOC-CHRISTENSEN. — Glandes de Brunner. *Acta Path. Micr. Suppl.*, 52 et suppl. 54 et vol. 21, n° 2, 1944.
- LAW (Alex). — U. J. perforé après gastrectomie partielle. *Brit. Med. Jour.*, n° 4142, 25 mai 1940.
- LERICHE, FONTAINE, HERRMANN. — U. expérimental après énérvation gastrique. *C. R. Soc. Biol. Strasbourg*, 12 juin 1931.
- LERICHE, FONTAINE. — *P. M.*, 10 avril 1933.
- LERICHE. — Réflexions sur l'évolution, la nature, le traitement des U. de l'estomac et du duodénum. *Presse médicale*, 5 et 23 août 1933.
- LERICHE. — *Arch. de Thérapeutique*, n° 1, 35, 1939.
— *Acad. de Chir.*, 64, 1, 12 janvier 1938.
— *Acad. de Chir.*, séance du 8 juillet 1942.
- LESBORDES. — Aspiration duodénale continue. Thèse Bordeaux, 1941-42.
- LIM. — *Quart. J. Experi. Physiology*, 13, 78, 1922 ; 15, 54, 1924.
- LUCKHARDT, PHILIPPS. — Contribution to the physiology of the stomach. *Am. Jour. Physiol.*, 50, 57, 1919-20.
- LUCKSCH. — Vitamine C et fonction gastrique. *Wien. Klin. Wochn.*, 53, 457, 1940.

- LLUCIA. — Les récidives d'U. P. après gastrectomie. *Revue de Chirurgie*, fév. 1938, an. 57, n° 2, p. 142-163.
- MADLENER. — Remarques sur la résection palliative dans les U. G. voisins du cardia. *Zentral. fur Chirur.*, t. 66, n° 7, p. 360.
- MAGAGGI. — Les réinterventions pour U. P. secondaire compliqué. *Arch. Ital. Chir. Bologne*, 46 (2), de juin 1937.
- MALVEZIN. — U. haut situé de l'estomac. Thèse Paris, 1938.
- MANN, KAWAMURA. — Experimental study of the effects of duodenumotomy. *Jour. Am. Med. Ass.*, 73, 878, 1919.
- MANN, WILLIAMSON. — The exper. production of peptic U. *Annals of Surg.*, 1923, t. 77, p. 409.
- MANN, BOLMANN. — Experimentally produced P. U. Development and Treatment. *J. Am. Med. Ass.*, 99, 1576, 1932.
- MANN. — Mécanisme de production de l'U. P. Revue des résultats des recherches expérimentales. *Brit. Med. Jour.*, p. 707, 18 avril 1939.
- MARX. — Fonctionnement de l'estomac après gastrectomie. Thèse Paris, 1935.
- MAURY. — Has the duod, a toxic secretion ? *Jour. Med. Ass.*, 54, 5, 1910.
- MECRAY. — *Am. Jour. Dig. Dis.*, 8, 76, 1941.
- MEULENGRACHT. — Investigations on the presence of antianemic factor from the cardia fundus and pylorus regions. *Acta medica scandinavica*, t. X, 85, p. 50.
- METS, LACKEY. — *Am. Jour. Dig. Dis.*, 7, 27, 1940.
- MILTON, MATZNER, WINDVER. — *Amer. Jour. Dig. Dis.*, 1937-38, t. 4, p. 180.
- MITTELMANN, WOLFF. — Emotions and gastroduodenal functions. *Psycho. Med.*, 4 (1), 5, 1942.
- MIZOGUTI. — Contribution à l'étude de la genèse d'U. P. J. dit post-opératoire. *Arch. Klin. Chir.*, 195 (1), 118, 1939.
- MOLL, FLINT. — Dépressive influence of the sympathetic nerves on gastric acidity. *Brit. J. Surg.*, 16, 283, 1928.
- MONOD (Raoul). — Antropylorectomie. *Ac. de Chir.*, 2 mai 1934, p. 664.
- MONSAINGEON (H.). — Les gastrectomies laissant l'U. en place. Doin, 1939.
- MONTGOMERY, KIRSCHBAUM. — *Arch. Int. Med.*, 67 (3), 609, 1941.
- MORENO, TINAJERO. — U. P. après gastrectomie. Thèse Paris, 1937.
- MORLEY. — Résultats éloignés de la gastrectomie partielle pour U. G. *Brit. Med. Jour.*, 17 sept. 1938, p. 645.
- MOSCHCOWITZ. — *Am. Jour. Med. Science*, 202, 48, 1941.
- MOSINGER, BONIFACI. — Sur les lésions ulcéreuses consécutives à l'administration de nicotine. *R. C. Soc. de Biol.*, t. 131, n° 16, p. 380.
- MOUTIER. — *Arch. Mal. app. dig.*, 18, 883, 1928.
- MOUTIER, GHELEW. — Etude endoscopique de l'estomac opéré. *Arch. mal. app. dig. et nut.*, t. 29, n° 8, 1939, p. 817-833.
- Mc MULLEN. — *Radiology*, 37, 194, 1941.
- MURAKAMI, UCHIYAMA. — *Arch. Surgery*, 42, 693 et 703, 1941.
- MURRAY. — Small intestine and gastric secretion (with special reference to Brunner's glands). *Jour. Physio.*, 69, 48, 1930.
- NECHELES. — Une théorie sur la formation de l'U. P. *Amer. Jour. Dig. Dis.* déc. 1937, t. 4, n° 10, p. 643.
- NEUMAN. — Cons. sur 100 cas de gastrect. pour U. G. D. *J. belge de gastro-entéro.*, t. 2, n° 4, avril 1934.
- NICOL, LYALL. — Gastric secretion during pathological hypochlorasmia. *The Lancet*, 1939, 1, 144.

- NOETZEL. — Remarques sur les opérations dans l'U. G. D. *Zentral. für chir.*, 61, 2818.
- OBERTIN. — Thèse Paris, 1926.
- OKBY (Ali). — Contribution à l'étude des U. P. à propos d'un cas à localisations exceptionnelles. Thèse Paris, 1944.
- OLCH. — *Arch. Surg.*, 16 (1), 125, 1928.
- ORATOR. — Les lésions histologiques dans l'U. stomacal et duodénal et post-opératoire. *Virchow's Archivs*, 255 (3), 637, avril 1925.
- PALMER, NUTTER. — *Arch. Int. Med.*, 65 (3), 499.
- PARTURIER-LANNEGRACE. — Traitement des U. par les infiltrations splanchniques et sympath. dorsal. *Arch. Mal. app. dig.*, sept. 43, p. 238.
- PAUCHET. — *U. J. Journ. de Chir.*, nov. 1922, p. 531.
— Traitement des U. P. *Sciences med. Prat.*, oct. 1930.
- PARROT. — Sur la sécrétion gastrique provoquée chez le chien par l'excitation centrifuge des racines postérieures de la moelle dorsale (D. 6 D. 10). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 185, p. 87, séance du 25 janv. 1941.
- PARROT, DEBRAY (Ch.), RICHET (G.). — Sur le mécanisme physiologique des U. G. D. *P. méd.*, 28 avril 1945, p. 218.
- PATTERSON, SANDWEISS. — *Am. J. Dig. Dis.*, 9 (11), 375, 1942.
- PAVLOV. — The work of digestive glands, 1920.
- PÉRIER, FAUREL. — Traitement de l'U. G. par infiltrations splanchniques. *Soc. de gastro-entérol.*, séance du 10 mai 1943, p. 159.
- PEYCELON. — U. P. après gastrectomies. *Lyon chir.*, séance du 3 oct. 1940.
- PEYLELON, CHEVALIER. — U. de la grosse tubérosité de l'estomac. *Lyon chir.*, séance du 30 mars 1939.
- PICOT. — U. P. après G. E. pour U. perforé. Gastrectomie. *Soc. de Chir.*, 1928, n° 10, p. 428.
- PIERRE (Jacques). — Thèse Paris.
- PODLAHA. — Traitement opératoire des U. P. post-opératoires. *Zentral. f. Chir.*, 30 janvier 1937, p. 301.
- POIRIER, CHARPY, PRENANT. — *Traité d'anatomie*, t. IV, f. 1.
- POLONOVSKI. — *Traité de biochimie médicale*.
- PRIER, FAUREL. — Traitement de l'U. G. D. par infiltrations splanchniques. *Soc. de Gastro-entérol.*, séance du 10 mai 1943.
- Mc QUARRIE, WHIPPLE. — *Jour. experimental Med.*, 29, 421, 1919.
- QUÉNU (Jean). — Antropylorctomie pour gastrite. *Ac. de Chir.*, t. 67, n° 3-4, p. 34-35.
- QUÉNU, DUVAL, GRIGAUT. — *Soc. Biol.*, 10 oct. 1918.
- RABINOVITCH. — *Arch. Int. Med.*, 67, 620, 1941.
- RAJON. — Du traitement de l'U. duodénal. Thèse Montpellier, 1938.
- RAVINA (A.). — Rapports des U. G. et des altérations du système nerveux central. *Presse méd.*, 18 janv. 1933, p. 96-99.
- RIENHOFF. — Minimal resection of the stomach for P. U. *Ann. Surg.*, 110 (5), 886, 1939.
- RIVERS. — *Am. J. Dig. Dis.*, nov. 1936, p. 698-704.
- RIVERS, GARDNER. — Recurrent P. U. *Journ. Am. Med. Ass.*, 115, 1779, 1940.
- ROBERTSON. — The pathology of Brunners's glands. *Arch. Path.*, 31, 112, 1941.
- ROBINSON. — U. J. après gastrectomie partielle. *The Lancet*, t. 1, p. 703, 7 avril 1928.
- ROCHET. — U. P. après gastrectomie. *Lyon chir.*, séance du 15 janv. 1942 et 1936, p. 329-333.

- ROHOLM (Kaj). — Résultats des résections circulaires dans le traitement de l'U. G. D. *Acta chir. Scand.*, 73, janvier 1934.
- ROGER. — Les poisons du tube digestif. *Revue de Médecine*, 26, 609, 1906.
- Occlusion intestinale : causes et mécanisme des accidents. *Rev. Scient.*, 1, 65, 1907.
- Toxicité du contenu duodénal. *Compte rendu Soc. de Biologie*, 64, 610 et 883, 1908.
- Rôle de l'auto-intoxication dans l'O. int. *P. M.*, 19, 1, 1911.
- ROGER, GARNIER. — *P. méd.*, 23 mars 1906.
- ROSENOW. — The causation of gastric and duodenal U. by streptococcie. *Journal of infectious diseases*, t. 19, n° 3, sept. 1916.
- ROUMEGAS (Henri). — L'estomac après gastrectomie. Thèse Marseille, 1939.
- SANDWEISS. — The effect of urine extract on P. U. an experimental and clinical study. *Am. Jour. Dig. Dis.*, 8, 371, 1941.
- SANTY (Paul). — U. P. post-opératoire. *Revue de Chirurgie*, 1936, p. 287-298.
- SANTY, SOUSTELLE. — *Lyon chir.*, séance du 4 fév. 1937.
- SANTY, MALLET (Guy), SOUSTELLE. — *Lyon chir.*, séance du 26 mars 1936, p. 588.
- SARASIN, GLEICHGEWICHT. — A propos de quelques cas d'U. P. *Jour. belge de Gastroentér.*, 6 (8), 600, oct. 1938.
- SAWROFF. — *Zentral. f. chir.*, 50, 1838, 1923.
- SCHIASSI. — *J. de Chir.*, t. 25, mai 1925.
- Une voix à contre-courant sur la genèse et sur le traitement de l'U. G. *Bul. Scienze Med.*, année 3, f. 5, sept. 1939.
- SCHIFFRIN, GRAY. — Effect of Urogastone on gastric secretion in enterectomized dogs. *Am. Jour. Physiology*, 137, 417, 1942.
- SCHIFFRIN, KOMAROV. — *Am. J. Dig. Dis.*, 8, 160, 1941.
- SCHINDLER, BOWMERIER. — *Am. Intern. Med.*, 13, 693, 1939.
- SCHIFFRIB, WARREN. — *Am. J. Dig. Dis.*, 9, 205, 1942.
- SCHINDLER, NECHELES, GOLD. — La gastrite chirurgicale. Etude sur la genèse de la gastrite trouvée dans les estomacs réséqués. *Surg. Gyn. Obst.*, t. 69, n° 3, sept. 1939, p. 281-287.
- SERGE YUDDIN. — Quelques difficultés de la gastrectomie large. *Presse méd.*, 23 déc. 1933, n° 102, p. 2079.
- SHAY. — *Am. Jour. Dig. Dis.*, 7, 456, 1940 et 9, 124, 1942.
- SHOUTEN. — *Zentral. f. Chir.*, 21 février 1942, n° 8.
- SLIVE, BACHRACH, FOGELSON. — The significance of nutrition and gastric acidity in the etiology of experimental P. U. *Surg. Gyn. Obst.*, t. 70, n° 3, mars 1940.
- SLOAN. — Occlusion partielle de l'angle jéuno-duodénal, comme origine de l'U. du duodénum. *J. Am. Med. Assoc.*, 80, 977, 1923.
- SLUTZKY. — *Am. Jour. Dig. Dis.*, 8, 469, 1941.
- SMITHIES. — On an adequate conception of the etiology and the significance of P. U. *Amer. Jour. Dig. Dis.*, 1937-38, t. 4, p. 32.
- SOPER, HORACE. — Treatment of P. U. *Am. J. Dig. Dis.*, 10, 408, 1943.
- STARLINGER. — U. après résection de l'estomac. *Arch. f. Klin. Chir.*, 160, 409, 1930.
- STONE. — Agents toxiques développés au cours de l'O. I. Leur action. *Surg. Gyn. Obst.*, 32, 415, 1921.
- STRAATEN. — La signification de la zone glandulaire pylorique pour la sécrétion gastrique. Contr. expér. à l'étude de la résection dans la maladie. *U. Arch. fur Klin. Chir.*, t. 176, f. 2, sept. 1933.
- SWEET. — *Intern. Clin.*, 30 (1), 72, 1920.
- *Ann. Surgery*, 63, 720.
- THOMAS, CRIDE. — *Am. J. Phys.*, 134, 3, p. 656.

TOUTIRAIS. — Sténose du duodénum et U. P. Thèse Paris, 1937.

VASEWAEI (Van). — Glandes de Brunner. Thèse Amsterdam, 1938.

— Staining of duod. Gl. Brunner. *Acta Path. Micr. Scand.*, vol. 21, n° 2, 1944.

— Pathology of Brunner glands, *Arch. Path.*, 31, 112, 1941.

VAUCLIN (Paul). — Gastrectomie après gastroentérologie pour U. Thèse Paris, 1939.

VERVLOET. — Sondage jéjunal comme traitement de U. P. *Nederlausch Tijdschrift voor Gances Kundes*, An. 84, 27 janv. 1940.

VICAR. — *Am. Jour. Med. Sci.*, 169, 224, 1925.

VICAR (Mc). — Nature and treatment of the toxæmia of intestinal obstruction. *Journ. Am. Med. Ass.*, 92, 887, 1929.

WALAWSKI. — *Soc. Biol. Paris*, 98, 1371, 1928.

WALTER BOLMANN. — Toxémie des fistules duodénales. *J. Am. Med. Ass.*, 89, 1847, 1927.

WALTER, KILGOR. — *J. Am. Med. Ass.*, 86, 186, 1926.

WANGENSTEEN. — *Arch. of Surg.*, 16, 606, 1928.

— *Arch. Surg.*, 112, 626, 1940.

— *Arch. Surg.* 1928, 16, 608, 1089 et 1242.

WHEELON, THOMAS. — Relation of duod. activity to that of the pars pylorica. *Am. Jour. Physio*, 59, 72, 1922.

WEISS, GRAVES, CURRIARAN. — Nouvelles recherches sur la pathogénie de l'U. *Société de Chirurgie*, p. 1533, 1931.

WEISS, ARON. — Rôle des acides aminés dans l'évolution de l'U. expérimental. Influence de l'Histidine. *Presse méd.*, 22 nov. 1933.

WEISS, GRAVES, CURRIARAN. — Nouvelles recherches sur la pathogénie de l'U. *Soc. de Chir.*, 1931, p. 1533.

WERTHEILER. — Innervation et énévation gastriques. Thèse Lyon, 1922.

WHIPPLE. — *J. Exper. Med.* 17, 276, 1913 ; 18, 307, 1913 ; 19, 144, 1914 ; 23, 123 et 23, 717, 1916 ; 25, 479, 1917 et 28, 213, 1918.

WHIPPLE. — *J. Am. Med. Assoc.*, 67, 15, 1916.

WHIPPLE, COOK, STEAM. — *J. Exp. Med.*, mars 1917.

WHITE. — *Arch. Surg.*, 20, 897, 1930.

WOOLSEY. — U. Jéjunal et G. J. S. *Clin. N. America*, 3, 657, 1923.

YUDDIN. — Quelques difficultés de la gastrectomie large et des moyens de les surmonter. *P. méd.*, 102, 2079, 23 déc. 1933.

YUDDIN (Serge). — Etude sur les U. gastriques et duodénaux perforés. *Journ. Inter. de Chir.*, t. 4, n° 3, mai-juin 1939.

ZETZEL, BANKS. — *Am. Jour. Dig. Dis.*, 8, 21, 1941.

Stase duodénale.

AUPINEL. — Thèse Paris, 1944.

BERT (Paul). — *J. de Chir.*, 41, 9, avril 1933.

DUVAL, AMELINE, REDON. — *Arch. Mal. app. dig.*, mars 1932.

GASCARD. — *Stases duodénales*. Thèse Marseille, 1939.

HARTMANN. — Chirurgie de l'estomac et du duodénum. Masson, 1928.

MOSCOF. — *A. Mal. App. dig.*, déc. 1926, p. 1114.

PICARDI. — La stase duodénale chronique en rapport avec l'U. P. post-opératoire. *Arch. Ital. Chir. Bologne*, 3 février 1938.

- REDON. — Sténoses complètes du duodénum associées à l'U. G. D. *Journ. de Chir.*, 38, 342, 1931.
- ROUX (J. C.). — Intoxication duodénale. *A. Mal. App. Dig.*, 19, 10 déc. 1929.
- SLOAN. — *J. Am. Med. Ass.*, 80, 14, 1923.
- WELTI. — Sténoses chroniques incomplètes sous-vatériennes du duodénum. Thèse Paris, 1926.

